



Universitat Autònoma de Barcelona

**ADVERTIMENT.** L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  [http://cat.creativecommons.org/?page\\_id=184](http://cat.creativecommons.org/?page_id=184)

**ADVERTENCIA.** El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

**WARNING.** The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

**CORRELATOS ANATOMO-FUNCIONALES DE LAS  
ALUCINACIONES MENORES Y SU IMPACTO SOBRE LA  
COGNICIÓN EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON**

**Tesis doctoral**

**Programa de doctorado en Medicina**

**Departamento de Medicina**

**Universidad Autónoma de Barcelona**

**Autora**

Helena Bejr-kasem Marco

**Directores de tesis**

Javier Pagonabarraga Mora  
Jaime Kulisevsky Bojarski

**Tutor de tesis**

Jaime Kulisevsky Bojarski

## AGRADECIMIENTOS

A Jaime Kulisevsky, por muchos motivos. Por acogerme en la unidad tan formidable que ha construido, donde me he sentido con el privilegio de pertenecer a un equipo en el que el trabajo multidisciplinar enriquece cada día el desarrollo profesional de los que pertenecemos a él. Por su cercanía, su flexibilidad calculada y sus directrices, sin las cuales nada de esto habría sido posible. Por la paciencia a la que le he abocado en ocasiones. Y por sus reflexiones científico-filosóficas, que espero no tener que echar nunca de menos.

A Javier Pagonabarraga, por enseñarme el valor de la excelencia y pasión por lo que hacemos. Por la inspiración que destilan cada uno de sus actos médicos y científicos. Por el tiempo que ha dedicado a convertirme en mejor profesional. Por convertirse en un amigo. Y por las risas compartidas, que son unas cuantas.

A Saul Martínez, por el incalculable valor de su ayuda para sacar todo esto adelante. Por la implicación pormenorizada en cada uno de mis trabajos. Por enseñarme a aplicar la lógica y la crítica por encima de todo lo demás.

A Fred Sampedro por ser el engranaje imprescindible de mi trabajo, por su papel de orientador y ejecutor, por su intachable eficiencia. A Juan Marín, por ser al mismo tiempo el más crítico y el más defensor, por mirar y ver más allá que nadie. A Andrea Horta, por ser mi confidente, mi cómplice, por hacerme sentir cada día al ir a trabajar que, pase lo que pase, al menos estará ella para reírnos de todo.

A Jesús Perez, Ignacio Aracil, Cristina Izquierdo, Antonia Campolongo, Berta Pascual y a Arnau Puig, por vuestra alegría por defecto, por hacer del hospital un lugar no sólo donde trabajar, si no también donde disfrutar.

Sin todos ellos nada de esto habría sido posible. Y esto es mucho más real de lo que aparenta una frase hecha.

Gracias por ser mi familia durante este tiempo.

## Glosario de abreviaturas

<b>BA</b>	Área de Brodmann	<b>MoCA</b>	Montreal Cognitive Assessment
<b>BOLD</b>	Blood-oxygen-level-dependent	<b>NFL</b>	Cadena ligera de neurofilamentos
<b>CCP</b>	Córtex cingulado posterior	<b>NIMH</b>	National Institute of Mental Health
<b>DAN</b>	Dorsal Attention Network	<b>NINDS</b>	National Institute of Neurological Disorders and Stroke
<b>DAT</b>	Dopamine active transporter	<b>OR</b>	Odds ratio
<b>DCL</b>	Deterioro cognitivo leve	<b>PD</b>	Parkinson's disease
<b>DE</b>	Desviación estándar	<b>PD-CRS</b>	Parkinson's disease-Cognitive rating scale
<b>DMN</b>	Default Mode Network	<b>PEC</b>	Potenciales evocados cognitivos
<b>EA</b>	Enfermedad de Alzheimer	<b>PET</b>	Tomografía por emisión de positrones
<b>EP</b>	Enfermedad de Parkinson	<b>PIGD</b>	Postural instability and gait disorder
<b>EP-DCL</b>	Deterioro cognitivo leve asociado a la enfermedad de Parkinson	<b>PPMI</b>	Parkinson's Progression Markers Initiative
<b>fRM</b>	Resonancia magnética funcional	<b>RR</b>	Riesgo relativo
<b><sup>18</sup>F-FDG</b>	Fluorina-18 Fluorodesoxiglucosa	<b>SNCA</b>	Gen de la alfa-sinucleína
<b>GBA</b>	Glucocerebrosidasa	<b>SPECT</b>	Tomografía computarizada por emisión de fotón único
<b>LCR</b>	Líquido cefalorraquídeo	<b>TR</b>	Tiempos de reacción
<b>MAPT</b>	Proteína tau asociada a microtúbulos	<b>UPDRS</b>	Unified Parkinson's Disease Rating Scale
<b>MDRS</b>	Mattis Dementia Rating Scale	<b>VAChT</b>	Transportador vesicular de acetilcolina
<b>MDS</b>	Movement Disorders Society	<b>VAN</b>	Ventral Attention Network
<b>MeNER</b>	11C-metilreboxetina	<b>VBM</b>	Morfometría basada en vóxeles
<b>MMSE</b>	Minimental State Examination		

## ÍNDICE

Resumen .....	5
Abstract.....	7
1. INTRODUCCIÓN.....	9
1.1. ENFERMEDAD DE PARKINSON.....	9
1.1.1. Clínica y criterios diagnósticos de la enfermedad de Parkinson .....	9
1.1.2. Características neuropsicológicas del deterioro cognitivo en la enfermedad de Parkinson .....	10
1.1.3. Neurobiología del deterioro cognitivo en la enfermedad de Parkinson .....	11
1.1.4. Factores de riesgo de deterioro cognitivo en la enfermedad de Parkinson ..	13
1.1.5. Neuroimagen en el deterioro cognitivo asociado a la enfermedad de Parkinson .....	13
1.2. SÍNTOMAS PSICÓTICOS EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON.....	15
1.2.1. Fenomenología de los síntomas psicóticos en la enfermedad de Parkinson	15
1.2.2. Prevalencia, factores de riesgo e impacto de las alucinaciones en la enfermedad de Parkinson.....	17
1.2.3. Neurobiología de las alucinaciones en la enfermedad de Parkinson.....	19
1.2.4. Modelos explicativos de las alucinaciones en la enfermedad de Parkinson.	21
1.2.5. Relación entre alucinaciones y cognición en la enfermedad de Parkinson ..	22
1.2.6. Estado de la cuestión en las alucinaciones menores asociadas a la enfermedad de Parkinson.....	23
2. HIPÓTESIS .....	25
3. OBJETIVOS .....	26
4. ARTÍCULOS CON RESOLUCIÓN FAVORABLE DE LA COMISIÓN ACADÉMICA DEL PROGRAMA DE DOCTORADO EN MEDICINA.....	27
4.1. Artículo 1 .....	27
4.2. Artículo 2.....	38
5. RESUMEN GLOBAL DE LOS RESULTADOS .....	49
6. DISCUSIÓN .....	52
7. CONCLUSIONES.....	61
8. LÍNEAS DE FUTURO.....	62
9. BIBLIOGRAFÍA .....	64
10. ANEXOS .....	76
10.1. Apéndice.....	76

## Resumen

Dado el tremendo impacto que suponen en la calidad de vida del enfermo y el cuidador, los síntomas psicóticos en la EP han sido objeto de innumerables trabajos dirigidos a explorar la prevalencia, los factores de riesgo, la fisiopatología, así como posibles terapias. Actualmente carecemos de tratamientos efectivos y seguros para el tratamiento de estos síntomas, y algunos fármacos utilizados para el tratamiento de la EP pueden empeorarlos. Una vez instaurados, los síntomas psicóticos presentan un curso crónico y progresivo a pesar de los cambios terapéuticos, conduciendo a una mayor dependencia, institucionalización y muerte.

Sin embargo, el estudio de los fenómenos psicóticos en fases más iniciales, cuando las posibles intervenciones podrían tener un impacto potencialmente mayor, ha recibido mucha menos atención a lo largo de la literatura médica. Una posible explicación de ello es que estos síntomas menores no se han considerado dentro del espectro de síntomas psicóticos hasta 2007, cuando fueron incluidos en los criterios diagnósticos de la psicosis en la EP. Desde entonces, son varios los trabajos que han puesto de manifiesto que las alucinaciones menores están presentes en una importante proporción de pacientes, y que pueden aparecer desde fases muy iniciales de la enfermedad.

No obstante, aún quedan muchas incógnitas por resolver. Actualmente se desconoce en gran medida la historia natural de las alucinaciones menores. Aunque parece existir cierta tendencia en estos fenómenos a progresar a formas mayores de psicosis, desconocemos qué pacientes presentarán esta progresión y el efecto que podría tener en ellos un manejo terapéutico individualizado. Del mismo modo, se desconoce las implicaciones pronósticas a nivel cognitivo de estos pacientes. Teniendo en cuenta la fuerte asociación entre psicosis y demencia en la EP, parece lógico pensar que en fases iniciales de alucinaciones menores podrían darse alteraciones cognitivas objetivables que permitieran identificar a pacientes a riesgo. No obstante, actualmente se desconoce si estos pacientes presentan alteraciones cognitivas específicas y/o un mayor riesgo de desarrollo de demencia.

El estudio de la fisiopatología de las alucinaciones menores, apenas explorada, podría acercarnos al conocimiento de estas cuestiones. Asimismo, estudios longitudinales desde fases iniciales con grandes cohortes de pacientes, permitirían dilucidar las implicaciones pronósticas de este síntoma, tan frecuentemente encontrado en la práctica clínica habitual.

Los objetivos de esta tesis se han dirigido a resolver algunas de estas cuestiones, con la intención de aportar avances concretos que permitan ampliar el conocimiento y manejo de todo el espectro sintomático de los síntomas psicóticos en la EP, cuyas manifestaciones últimas resultan devastadoras para pacientes y familias.

En el cuerpo de esta tesis describimos cómo: 1) Las alucinaciones menores aparecen hasta en un tercio de pacientes con EP durante los primeros 5 años de enfermedad; 2) Existen cambios corticales que permiten predecir el desarrollo de alucinaciones menores, presentes incluso en el momento del diagnóstico; 3) La pérdida de volumen de materia gris en los primeros años de enfermedad es mayor en aquellos pacientes que acaban desarrollando alucinaciones menores; 4) Los correlatos neuronales estructurales y funcionales son similares en alucinaciones menores y estructuradas, sugiriendo que la fisiopatología subyacente es similar en ambos fenómenos; 5) El desarrollo de alucinaciones menores se asocia con empeoramiento cognitivo subjetivo a medio plazo.

Por supuesto quedan aún muchos interrogantes por resolver, y los resultados que a continuación se presentan dan lugar a nuevas preguntas. Confiamos en que nuestro trabajo aporte una reflexión sobre la potencial importancia de la fenomenología psicótica menor en la futura evolución de la enfermedad. Esperamos que esta contribución anime al desarrollo de más investigación en este campo que permita seguir profundizando en el conocimiento de la historia natural de las alucinaciones y su relación con cambios cognitivos desde fases iniciales. Nuestro compromiso es seguir avanzando en este empeño, con la intención última de poder identificar aquellos pacientes a riesgo de desarrollar síntomas psicóticos graves. Y, tal y como ha sucedido en otros síntomas asociados a la EP, plantear una intervención individualizada que minimice, en la medida de lo posible, la aparición de los mismos.

## Abstract

Given the tremendous impact they have on the quality of life of patients and caregivers, psychotic symptoms in Parkinson's disease (PD) have been the subject of countless studies aimed at exploring the prevalence, risk factors, pathophysiology and possible treatments. We currently lack effective and safe treatments for hallucinations, and some drugs used to treat PD can worsen them. Once established, hallucinations present a chronic and progressive course despite therapeutic changes, leading to greater dependency, institutionalization and death.

Nonetheless, the study of psychotic phenomena in earlier stages, when possible interventions could have a greater potential impact, has received much less attention in medical literature. One possible explanation is that minor hallucinations were not considered within the spectrum of psychotic symptoms until 2007, when they were included in the diagnostic criteria for psychosis in PD. Since then, several studies have emerged revealing that minor hallucinations are present in a significant proportion of patients and can appear from very early stages of the disease.

However, many questions remain to be solved. The natural history of minor hallucinations is still largely unknown. It seems to be a tendency for these phenomena to progress to major psychotic forms, but we do not know which patients will present this progression and the effect that individualized therapeutic management could have on them. Similarly, the cognitive prognostic implications of these patients have been practically unexplored. Taking into account the strong association between psychosis and dementia in PD, it seems logical to consider that objectifiable cognitive alterations may occur in the initial phases of minor hallucinations. These cognitive changes could potentially be helpful identifying patients at risk. However, to date it is unknown whether these patients present specific cognitive alterations and /or an increased risk of developing dementia.

The study of the neural basis of minor hallucinations could approach us to these questions. Similarly, longitudinal studies exploring large cohorts of patients from initial phases may help us to elucidate the specific implications of this symptom, so frequently encountered in routine clinical practice.

The objectives of this thesis have been aimed at solving some of these questions, with the intention of contributing with concrete advances that allow expanding the knowledge and clinical management of the whole spectrum of psychotic symptoms in PD, whose ultimate manifestations are frequently devastating symptom for patients and families.

In the body of this thesis we describe how: 1) Minor hallucinations appear in up to a third of patients with PD during the first 5 years of disease; 2) There are cortical changes, present even at the time of diagnosis, that predict the development of minor hallucinations; 3) Gray matter volume loss in the first years of the disease is greater in those patients who develop minor hallucinations; 4) The structural and functional neuronal correlates are similar in minor and well-structured hallucinations, suggesting that the underlying pathophysiology is similar in both phenomena; 5) The development of minor hallucinations is associated with future subjective cognitive decline.

Of course, many unresolved questions remain, and new questions arise from the present results. We trust that our work provides a framework that encourages the development of more research focused on the potential relevance of minor psychotic phenomena in the future evolution of these patients. Our commitment is to continue deepening our knowledge of the natural history of hallucinations and its relationship with cognitive changes from the initial stages. Our ultimate goal would be to be able to identify those patients at risk of developing severe psychotic symptoms. And, as has occurred with other PD symptoms, propose an individualized intervention that minimizes, as far as possible, their appearance.

# 1. INTRODUCCIÓN

## 1.1. ENFERMEDAD DE PARKINSON

### 1.1.1. Clínica y criterios diagnósticos de la enfermedad de Parkinson

La EP es una enfermedad neurodegenerativa caracterizada por una afectación motora secundaria a la alteración funcional de los ganglios basales. Los ganglios basales son un conjunto de núcleos de sustancia gris localizados en la parte profunda de ambos hemisferios cerebrales, y son fundamentales para el control de la postura y el movimiento voluntario. No obstante, su función excede con mucho al control motor, dado que estos núcleos forman una red compleja de circuitos paralelos que integran un amplio conjunto de regiones cerebrales (asociativas, oculomotoras, límbicas y motoras)<sup>1</sup>.

El cambio patológico fundamental que se produce en la EP es una pérdida neuronal marcada a nivel de la sustancia negra pars compacta, formada por neuronas productoras de dopamina y cuya pérdida conlleva una depleción de dicho neurotransmisor en sus proyecciones a los ganglios basales telencefálicos.

Se estima una prevalencia de la EP de 682.2/100,000 personas en nuestro país, siendo esta cifra mucho mayor si se considera exclusivamente a la población añosa<sup>2</sup>. Aproximadamente el 0.5-1% de la población mayor de 65 años padece la enfermedad en países desarrollados<sup>3</sup>, siendo la duración media desde el diagnóstico hasta el fallecimiento de unos 15 años<sup>4</sup>.

La etiología de la EP es en gran medida desconocida, siendo su principal factor de riesgo la edad<sup>5</sup>. Aunque existen causas genéticas identificables en la EP, que resultan de gran importancia para acercarnos a la comprensión de potenciales mecanismos de muerte neuronal, estos casos sólo representan el 5% del total<sup>6</sup>. La mayoría de los casos son de carácter espontáneo, y se considera que es una compleja combinación de factores ambientales, daño metabólico celular intrínseco y vulnerabilidad genética la que conduce a la muerte neuronal responsable del desarrollo de la enfermedad.

No disponemos de un tratamiento curativo para la EP y la L-dopa, sintetizada por William Knowles a mediados de la década de los sesenta, continúa siendo el eje principal del tratamiento sintomático de que disponemos en la actualidad. Existen otros tratamientos de reposición dopaminérgica, básicamente todos ellos dirigidos a mejorar el estado motor de los pacientes. Las terapias dirigidas a la sintomatología no motora son mucho más limitadas en cuanto a efectividad, y el correcto control de la totalidad de síntomas asociados a la EP continúa siendo un reto en la práctica clínica.

La EP se define fundamentalmente por su sintomatología motora, siendo sus síntomas cardinales de la EP la bradicinesia, la rigidez muscular y el temblor de reposo. Los síntomas aparecen típicamente de manera unilateral y, aunque con el tiempo se vuelven bilaterales, generalmente se mantiene la asimetría. En 2015 la Movement Disorders Society estableció unos criterios diagnósticos para la EP que suponían una actualización con previamente vigentes definidos por el Banco de Cerebros de Londres<sup>7</sup>. En ellos se establecen los signos necesarios para el diagnóstico, así como los criterios de soporte y exclusión.

Los criterios utilizados para realizar el diagnóstico clínico de EP se basan en sintomatología mayoritariamente motora, dada la facilidad para evaluar estos síntomas durante la exploración neurológica. No obstante, las personas afectas de EP presentan una amplia constelación de sintomatología no motora, a la que cada vez se presta más atención en la práctica clínica diaria y en la literatura médica. Estos síntomas no sólo son útiles desde el punto de vista diagnóstico, si no que resultan de una relevancia capital durante el seguimiento y cuidado de estos pacientes, dada la repercusión que tienen en su calidad de vida<sup>8</sup>. La sintomatología no motora es altamente compleja en la EP y abarca la esfera cognitiva y neuropsiquiátrica, la regulación del sueño, el sistema autonómico y gastrointestinal, entre otros.

En esta tesis nos centraremos en los síntomas neuropsiquiátricos de la EP, en concreto en las alucinaciones, y en la relación que presentan con el deterioro cognitivo. Estos síntomas serán desarrollados en siguientes apartados.

### 1.1.2. Características neuropsicológicas del deterioro cognitivo en la enfermedad de Parkinson

Los cambios cognitivos son una parte integral de la EP, estando presentes en todas las fases de la enfermedad. Aproximadamente el 30% de pacientes con EP de novo presentan quejas cognitivas subjetivas antes de que aparezcan déficits en la exploración neuropsicológica<sup>9</sup>. La relevancia de este fenómeno está ampliamente estudiada en la EA, donde sabemos que se asocia con mayor carga patológica de amiloide, niveles disminuidos de A $\beta$  en el LCR y a una mayor tasa de conversión a deterioro cognitivo<sup>10</sup>. En la EP la evidencia es más limitada, pero empiezan a surgir trabajos que sugieren que este síntoma podría preceder al posterior desarrollo de deterioro cognitivo<sup>11</sup>.

En fases iniciales, en torno a un 25% de los pacientes cumplen criterios para deterioro cognitivo leve (EP-DCL)<sup>12</sup>. Clásicamente se ha considerado que los síntomas cognitivos en la EP son principalmente producidos por un fallo de inervación dopaminérgica en los circuitos fronto-estriatales y, por ello, caracterizados principalmente por un deterioro frontal-disejecutivo<sup>13</sup>. No obstante, el estudio pormenorizado de estos pacientes revela que existen otros dominios cognitivos que pueden estar afectados desde estadios

tempranos<sup>12</sup>. En concreto, la función visuoespacial, el lenguaje y la memoria se encuentran afectados en una proporción notable de pacientes en estadios iniciales<sup>12</sup>. Existe una amplia evidencia sobre la necesaria implicación de otros sustratos neurológicos diferentes al sistema dopaminérgico en el deterioro cognitivo en la EP. Por ejemplo, los pacientes con EP presentan peor rendimiento en tareas de cambio de set atencional extradimensional, donde no se requiere un cambio de set entre estímulos, función que sabemos dependiente de la dopamina estriatal, si no que han de cambiar entre dimensiones o modalidades perceptivas de orden superior<sup>14</sup>. Esta tarea depende de noradrenalina, lo que está en consonancia con la afectación precoz del locus coeruleus en la EP<sup>15</sup>. Del mismo modo, se ha demostrado que la retirada de medicación dopaminérgica afecta a tareas de memoria de trabajo y funciones ejecutivas, pero no tiene ningún efecto en tareas de memoria de reconocimiento de patrones visuales y espacial, o de aprendizaje asociativo visuoespacial<sup>16</sup>. Estos patrones de deterioro reflejan muy posiblemente déficits colinérgicos en la corteza frontal y temporal, en concordancia con la afectación colinérgica prosencefálica y de sus vías corticales ascendentes, presentes incluso en las primeras etapas de la enfermedad<sup>17</sup>. De hecho, se ha evidenciado en estudios longitudinales que la capacidad predictiva del desarrollo de demencia de la evaluación neuropsicológica se limita precisamente a las funciones no dependientes de dopamina<sup>18</sup>.

La hipótesis del **Síndrome Cognitivo Dual**<sup>19</sup> diferencia dos síndromes cognitivos en la EP: un grupo de pacientes que muestran alteraciones en pruebas de planificación, memoria de trabajo y función ejecutiva, funciones dependientes de la denervación dopaminérgica de circuitos frontoestriatales, que muestran una progresión lineal dependiente de la gravedad de la enfermedad; y un subgrupo de pacientes que muestra déficits tempranos en función visuoespacial y fluencia semántica, indicativos de disfunción cortical posterior y temporal, que muestran una rápida progresión a demencia.

Una vez instaurada la demencia, la progresión es rápida, con una media de pérdida anual en el Mini-mental State Examination (MMSE) de 2.3 puntos, y una media de 3 años desde el debut hasta el fallecimiento<sup>20,21</sup>. La prevalencia de demencia en la EP se ha estimado en aproximadamente el 40%, lo que traduce un riesgo de 4 a 6 veces mayor con respecto a la población general<sup>22</sup>. Los estudios de prevalencia acumulada muestran que la demencia aparece en el 28% de los pacientes con EP tras 5 años de seguimiento, en el 48% tras 15 años y en el 83% tras 20 años<sup>23</sup>. Por tanto, aunque la EP se asocia fuertemente al desarrollo de demencia, la velocidad de progresión altamente variable entre pacientes, y marcada por la aparición de déficits corticales posteriores<sup>24</sup>.

### 1.1.3. Neurobiología del deterioro cognitivo en la enfermedad de Parkinson

En el momento del diagnóstico de la EP ya existe una alteración de núcleos troncoencefálicos relevantes para la regulación de procesos cognitivos y conductuales<sup>25</sup>.

Las neuronas de la **sustancia negra** proyectan sus axones al núcleo estriado dorsolateral (caudado y putamen dorsal) formando el circuito nigroestriatal, y el **área tegmental ventral** proyecta a zonas de estriado ventral (caudado y putamen ventral, núcleo accumbens y tubérculo olfatorio) formando el circuito mesolímbico. Estas estructuras se encuentran a su vez íntimamente conectadas con el córtex a través de varios circuitos segregados y paralelos que cumplen funciones motoras, asociativas (cognitivas) y límbicas (emocionales)<sup>1,26</sup>. La pérdida de inervación dopaminérgica en caudado dorsal y las conexiones de éste al córtex prefrontal dorsolateral justifican que el déficit cognitivo inicial más frecuentemente observado en la EP sea la disfunción ejecutiva. En pacientes con EP de novo se ha detectado una atrofia de regiones funcionalmente conectadas a la sustancia negra, lo que sugiere que esta pérdida de inervación podría conducir a una atrofia secundaria por denervación<sup>27</sup>.

El sistema colinérgico se ha relacionado con el control de los circuitos responsables de la atención, el aprendizaje, la motivación y la memoria, y se ve afectado en la EP desde fases iniciales de la enfermedad<sup>28</sup>. La pérdida de volumen en el **núcleo basal de Meynert** en EP de novo se ha relacionado con el desarrollo de deterioro cognitivo en los primeros 3 años de seguimiento<sup>29</sup>. La estimulación de este núcleo mejora la discriminación visual en el córtex visual primario, y su inhibición empeora los resultados de esta tarea<sup>30</sup>. El **locus coeruleus** es la mayor fuente de inervación noradrenérgica del sistema nervioso central, y presenta proyecciones ascendentes a todas las regiones corticales. En la EP existe una denervación noradrenérgica amplia medida por PET de MeNER<sup>31</sup>, lo que podría tener repercusiones relevantes en el correcto funcionamiento del sistema de inhibición de repuestas preponderantes, la atención y la impulsividad.

A medida que la enfermedad avanza, los cambios neurodegenerativos se vuelven más marcados y extensos, y aumenta la frecuencia y gravedad de las alteraciones cognitivas. Existe cierta controversia en cuanto a los hallazgos patológicos que subyacen al deterioro cognitivo en la EP<sup>32</sup>. De manera amplia, se considera que la progresión a deterioro cognitivo viene marcada por la progresión patológica de troncoencéfalo a neocórtex de patología tipo cuerpos de Lewy y tipo enfermedad de Alzheimer (EA)<sup>33</sup>. El 94% de pacientes con EP-demencia presentan cambios patológicos corticales propios de la EA<sup>34</sup>. Sin embargo, diversos estudios han demostrado que la densidad de cuerpos de Lewy en el córtex correlaciona con el deterioro cognitivo en pacientes con EP, independientemente de la patología tipo EA<sup>35</sup>. No obstante, parece que es la combinación de patología beta-amiloide, tau y sinucleína cortical lo que mejor predice la presencia de demencia, estando estos tres tipos patológicos correlacionados entre sí<sup>36</sup>. El depósito de cuerpos de Lewy a nivel cortical no es capaz de distinguir pacientes con EP-demencia y pacientes con demencia por cuerpos de Lewy, aunque el depósito a nivel temporal es mayor en ésta última<sup>37</sup>. En ambos tipos de pacientes, el depósito de cuerpos de Lewy a nivel temporal se relaciona con la presencia de alucinaciones<sup>38</sup>. La relevancia de la afectación de regiones corticales posteriores se ha puesto de manifiesto en otros estudios que revelan que una mayor carga de cuerpos de Lewy en regiones occipitales se relaciona con una progresión a demencia acelerada<sup>39</sup>.

#### 1.1.4. Factores de riesgo de deterioro cognitivo en la enfermedad de Parkinson

El estudio clínico-demográfico y genético de los pacientes con EP que acaban desarrollando demencia ha llevado a identificar determinados factores de riesgo para el desarrollo de ésta. Se han descrito determinados factores genéticos que predisponen al desarrollo de demencia, como el haplotipo H1 en el gen MAPT, las mutaciones en el gen de la alfa-sinucleína (SNCA) o las mutaciones heterocigotas en el gen glucocerebrosidasa (GBA)<sup>40</sup>. Asimismo, también se conoce que determinados factores demográficos, como la edad avanzada o el menor nivel educacional, también son factores determinantes para el desarrollo de demencia<sup>41</sup>. Factores clínicos como la mayor disfunción motora (UPDRS-III) desde el inicio de la EP, un fenotipo tipo PIGD (no tremórico), la presencia de hiposmia, depresión, trastorno de conducta de sueño REM, la hipersomnolencia diurna o la apatía, se han relacionado en mayor o menor medida con el desarrollo de demencia en la EP<sup>42,43</sup>. Por último, la presencia de déficits neuropsicológicos de disfunción cortical posterior<sup>44</sup> y la aparición de alucinaciones visuales<sup>45</sup> son también predictores relevantes de la progresión del deterioro cognitivo y la demencia. Las alucinaciones probablemente representan el factor clínico que más claramente se ha relacionado con el empeoramiento cognitivo en la EP<sup>46</sup>. Se ha interpretado que la aparición de este síntoma implica el desarrollo de una atrofia cortical posterior sobreañadida a un deterioro preexistente de carácter frontoestriatal, justificando así la relación existente entre psicosis y cognición<sup>47</sup>.

En cuanto a los biomarcadores de LCR, se ha descrito que niveles más bajos de A $\beta$ 42 se asocian con peor estado cognitivo, y parecen predecir la conversión a demencia en la EP<sup>48</sup>. Resulta remarcable que niveles bajos de A $\beta$ 42 en LCR en el momento del diagnóstico también predicen el desarrollo de alucinaciones, en su mayoría alucinaciones menores, en los primeros 3-4 años de EP<sup>49</sup>.

#### 1.1.5. Neuroimagen en el deterioro cognitivo asociado a la enfermedad de Parkinson

El estudio de cambios estructurales relacionados con el estado cognitivo de los pacientes con EP ha demostrado que, ya desde etapas muy tempranas, existe una disminución del volumen de sustancia gris a nivel de la corteza prefrontal dorsolateral, hipocampo y territorios límbicos/paralímbicos, y dicho patrón de atrofia se relaciona con un peor rendimiento en tareas de memoria verbal, rendiendo visuoespacial y funciones ejecutivas<sup>50</sup>. En pacientes con EP-demencia, se ha descrito una pérdida de volumen de sustancia gris bilateralmente en lóbulo temporal, hipocampo y parahipocampo, y en el lóbulo occipital, lóbulo frontal derecho y lóbulo parietal izquierdo cuando se comparaban con controles sanos<sup>51</sup>. En este mismo estudio, los pacientes con EP sin demencia mostraron pérdida de volumen de sustancia gris en el lóbulo frontal en comparación con controles, pero una mayor preservación cortical a

nivel de ambos lóbulos occipitales cuando se comparaban con pacientes con EP-demencia<sup>51</sup>. Por tanto, la EP conlleva pérdida de volumen de materia gris en áreas frontales y en la EP-demencia esta atrofia se extiende hasta zonas temporales, occipitales y subcorticales, siendo la atrofia occipital la única que diferencia a los pacientes con EP con y sin demencia. Otros grupos en cambio han encontrado que también existen diferencias a nivel de estructuras temporales, estructuras subcorticales como el caudado o el tálamo, o en el córtex cingulado anterior, entre pacientes con EP con y sin demencia<sup>52</sup>.

Existe una gran heterogeneidad en el patrón de atrofia asociado a la EP-DCL entre diferentes estudios, probablemente por las diferencias metodológicas y de clasificación de pacientes<sup>53</sup>. No obstante, existe cierta consistencia entre estudios en determinadas regiones, que además se han relacionado con el rendimiento cognitivo en tareas específicas. Por ejemplo, la atrofia en precuneus y giro lingual se han relacionado con la fluencia semántica y la puntuación de tareas visuoperceptivas<sup>54,55</sup>, y el adelgazamiento temporal con tareas de memoria<sup>54,56</sup>. Los estudios longitudinales presentan discrepancias metodológicas similares, aunque el papel de la atrofia de áreas parietotemporales como predictor de conversión a demencia es consistente entre estudios<sup>57,58,59</sup>. Esto está en línea con la idea de que en el deterioro cognitivo de la EP subyace una progresiva atrofia frontal a la que se añade una atrofia de regiones posteriores como marcador de progresión a demencia.

Más allá de las alteraciones estructurales, se ha observado que el deterioro de la función ejecutiva se relaciona con una disminución en la captación del caudado en imágenes SPECT con transportador de dopamina (DAT)<sup>60</sup>. Los pacientes con EP-DCL presentan una disponibilidad reducida de receptores D2 en regiones como la ínsula bilateral, y esta pérdida se correlaciona con medidas de función ejecutiva<sup>61</sup>. No obstante, estas medidas tienen menos poder para identificar a aquellos individuos que progresan a EP-demencia<sup>19</sup>. Varios estudios muestran que la actividad de la colinesterasa está reducida en EP-demencia en comparación con pacientes con EP sin demencia, particularmente en regiones parietales y occipitales<sup>62,63</sup>. Incluso en EP de novo, los pacientes con EP-DCL presentan una reducción en la unión de VAcHt en hipocampo, ínsula, área fusiforme y amígdala, y esta reducción correlaciona con el rendimiento en tareas cognitivas<sup>64</sup>. Si la reducción temprana de la colinesterasa en regiones parietooccipitales se asocia con demencia posterior queda aún por dilucidar, pero la creciente evidencia de la importancia de la disfunción posterior y déficit colinérgico como precursor de la demencia en la EP, convierte a estas técnicas en una potencial herramienta predictiva en el futuro.

Los estudios de conectividad funcional en reposo se han centrado especialmente en la DMN, mostrando que los pacientes con EP-DCL muestran un aumento de conectividad entre las áreas mediales y laterales parieto-occipitales de esta red<sup>65</sup>. Esto contrasta con el hallazgo de otros estudios que muestran que la EP-demencia se relaciona con una reducción en la conectividad funcional intra-DMN<sup>66,67</sup>, quizá reflejando la pérdida de un

posible mecanismo compensatorio. Se ha observado que los pacientes con EP presentan una pérdida de anticorrelación entre la DMN y la red central-ejecutiva derecha, lo que podría implicar un fallo a la hora de suprimir la actividad de la DMN o modular las señales atencionales top-down<sup>68</sup>. También se han descrito fallos de acoplamiento entre la red de saliencia y la red central-ejecutiva estos pacientes, quizá reflejando carga patológica a nivel de córtex cingulado anterior e ínsula, ambos nodos de conectividad entre ambas redes<sup>69</sup>. De hecho, parece existir una correlación entre el grado de nodo (número de conexiones) de la ínsula anterior con puntuaciones en medidas de cognición global y funciones ejecutivas<sup>70</sup>. El papel del córtex fronto-insular y las alteraciones en la conectividad de redes funcionalmente relacionadas está siendo cada vez más reconocido en el deterioro cognitivo en la EP<sup>71</sup>. Además, la conectividad entre estas redes se ve modificada por la medicación dopaminérgica, corroborando el modelo cognitivo de alteración fronto-estriatal dependiente de dopamina<sup>72</sup>. Sin embargo, otros estudios han encontrado también alteraciones a nivel de conectividad funcional en regiones posteriores. En pacientes con EP y cognitivamente preservados, se ha descrito una disminución de la conectividad funcional en el lóbulo temporal medial que predice el rendimiento en tareas de memoria, y una disminución de conectividad funcional en el córtex parietal inferior que predice el rendimiento en tareas visuoespaciales<sup>72</sup>. También se han descrito aumentos de conectividad aberrantes entre regiones de la DMN y regiones corticales posteriores atroficas<sup>72</sup>. Por tanto, existe evidencia de los fallos de conectividad intrínseca tanto a nivel frontal/anterior como en regiones posteriores, siendo estas detectables incluso en estadios previos al déficit cognitivo y que resultan el predictor más probable de empeoramiento cognitivo futuro<sup>73</sup>.

Estudios metabólicos han demostrado que la captación de 18-FDG, inicialmente circunscrita en regiones frontales, progresivamente se extiende a territorios temporo-parieto-occipitales, acompañando a la progresión del deterioro cognitivo y la conversión a demencia en la EP<sup>74</sup>. Esta reducción del metabolismo en regiones posteriores también se observa en pacientes con EP iniciales sin demencia, lo que potencialmente podría reflejar un mayor riesgo de conversión en estos pacientes<sup>75</sup>.

## 1.2. SÍNTOMAS PSICÓTICOS EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

### 1.2.1. Fenomenología de los síntomas psicóticos en la enfermedad de Parkinson

Históricamente se ha definido la psicosis en la EP como la aparición de alucinaciones y/o delirios que aparecen con un nivel de conciencia adecuado y que siguen un curso crónico<sup>76</sup>. Según el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales de la Asociación Estadounidense de Psiquiatría, quinta edición, las alucinaciones se definen como “percepciones que tienen lugar sin la presencia de un estímulo externo. Son

vívidas y claras, con toda la fuerza y el impacto de las percepciones normales, y no están sujetas al control voluntario”. Los delirios son falsas creencias basadas en inferencias incorrectas sobre la realidad externa, que “no son susceptibles de cambio a la luz de las pruebas en su contra”<sup>77</sup>.

En los pacientes con EP son mucho más frecuentes las **alucinaciones** que los delirios, y se consideran el síntoma definitorio de la psicosis asociada a la EP. Las alucinaciones en esta enfermedad son de naturaleza predominantemente **visual**. Generalmente consisten en la visión de personas y, menos frecuentemente, animales u objetos<sup>76</sup>. Pueden ser exclusivamente unimodales, en las que la alucinación es puramente visual, o asociar voces o sensaciones táctiles (multimodales). Las alucinaciones visuales en la EP son de naturaleza compleja (frente a las alucinaciones simples de figuras y patrones geométricos que se producen en la migraña o epilepsia), y son denominadas **alucinaciones estructuradas**. Aunque con menor frecuencia, cualquier modalidad sensorial puede estar implicada en las alucinaciones asociadas a la EP. Las **alucinaciones auditivas** pueden ser simples (una llamada telefónica, un motor encendido, unos toques detrás de la puerta, etc), o complejas. Las **alucinaciones táctiles** consisten en la sensación de ser tocado por animales o por personas, a veces como parte de una alucinación visual. Recientemente se describió un tipo de alucinaciones multimodales visuo-táctiles en las que el paciente presenta la sensación desagradable de tener hilos en la piel de las manos<sup>78</sup>. Las **alucinaciones olfatorias y gustativas** son mucho menos frecuentes en la EP y no existen trabajos sistemáticos sobre su fenomenología.

Las alucinaciones estructuradas y los delirios aparecen generalmente en estadios medios y avanzados de la EP, siendo especialmente frecuentes en individuos de mayor edad y peor estado cognitivo<sup>76</sup>. Una vez instauradas, éstas tienden a ser persistentes y progresivas a lo largo del curso de la EP a pesar del tratamiento<sup>79</sup>. Los pacientes que experimentan alucinaciones y no presentan demencia son normalmente conscientes de la naturaleza de sus experiencias sensoriales. No obstante, los pacientes con demencia presentan un riesgo mayor de perder esta capacidad de distinción entre lo real y lo percibido (conocida en inglés como “insight”). La presencia de alucinaciones con insight retenido se ha relacionado con una alteración cognitiva mayoritariamente fronto-estriatal, y la pérdida de insight con una pérdida de funciones cognitivas asociadas a áreas corticales posteriores<sup>47</sup>. Entre los pacientes con EP-demencia, hasta un 16.7% presentan **delirios**. Estos pacientes presentan alteraciones de memoria y lenguaje más severas, junto con niveles similares de afectación ejecutiva y visuoespacial en comparación con pacientes con EP-demencia sin delirios<sup>80</sup>. Los delirios en la EP suelen ser de tipo paranoide (persecución, robo, referenciales, etc), religiosos, de grandeza, de celotipia, o síndromes de identificación errónea delirante<sup>81</sup>. La aparición de clínica delirante es un marcador de enfermedad y deterioro cognitivo severo, y generalmente coexiste con alucinaciones visuales o multimodales con pérdida de insight y una importante afectación de la funcionalidad del paciente.

Los fenómenos anteriormente descritos están asociados, como indicábamos, a estadios más avanzados de la enfermedad y al desarrollo casi paralelo de deterioro cognitivo. No obstante, desde etapas iniciales los pacientes con EP pueden experimentar síntomas de alteración perceptiva de menor intensidad y duración, las alucinaciones menores. Se consideran dentro de esta clasificación las ilusiones visuales, las alucinaciones de pasaje y las alucinaciones de presencia<sup>82</sup>.

Las **ilusiones visuales** consisten en la transformación de un objeto real externo generalmente inanimado en una cara, persona o animal. La visión de caras en estímulos aleatorios o patrones indefinidos se conoce específicamente como *pareidolia*. Las **alucinaciones de pasaje** consisten en la visión breve de una persona o animal pasando al lado del individuo, en la periferia del campo visual. Suelen experimentarse como “sombras” de color oscuro, forma indefinida, de mayor o menor tamaño, que se desplazan de detrás hacia delante al lado del individuo. Las **alucinaciones de presencia** consisten en la sensación vívida de tener a una persona cerca, generalmente detrás y algo desplazado a uno de los lados. Generalmente no existe una experiencia visual, auditiva ni táctil de dicha presencia. En ocasiones la sensación de presencia no es cercana al individuo si no que se produce en la casa, lo que se conoce como “Phantom border symptom”.

Las alucinaciones menores se han descrito en gente sana con una prevalencia en torno al 5%<sup>83</sup>. En la EP aparecen en torno a un 30% en etapas iniciales, aunque la frecuencia de estos fenómenos a lo largo de la evolución de la enfermedad es en gran parte desconocida<sup>84</sup>. El estudio sistemático de estos síntomas no ocurrió hasta el 2007, cuando The National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) and the National Institute of Mental Health (NIMH) consideró las alucinaciones menores dentro del espectro de síntomas psicóticos en la EP<sup>85</sup>. Este cambio de paradigma se reflejó en las publicaciones de años siguientes<sup>86,87,46</sup> y empezó a conceptualizarse la psicosis en la EP como un continuum de gravedad en el que el síntoma más leve e inicial serían las alucinaciones menores, que progresarían a alucinaciones estructuradas visuales conforme avanza la enfermedad. No obstante, existen pocos trabajos sobre la historia natural de la psicosis desde fases iniciales en la EP<sup>79,84,88</sup> con diferentes criterios diagnósticos aplicados y resultados parcialmente discordantes.

### 1.2.2. Prevalencia, factores de riesgo e impacto de las alucinaciones en la enfermedad de Parkinson

En 2009 Fénelon *et al* publicaron el primer estudio de prevalencia de psicosis asociada a la EP aplicando los criterios de NINDS-NIHM<sup>85</sup>. En fases intermedias de la enfermedad, la prevalencia fue del 40% cuando se tenían únicamente en cuenta los fenómenos clásicamente considerados como psicosis (alucinaciones estructuradas y delirios), mientras que aumentaba al 60% cuando se consideraban las alucinaciones menores<sup>85</sup>. La presencia de alucinaciones estructuradas correlacionó con la presencia de

alucinaciones menores, sugiriendo que ambos fenómenos ocurren con frecuencia en un mismo paciente y, por tanto, podrían tener correlatos fisiopatológicos similares<sup>85</sup>. Las alucinaciones menores se producen hasta en un 42% de pacientes con EP en estadios iniciales<sup>84</sup>, porcentaje similar al que se encontró en un estudio que aplicaba un cuestionario online<sup>89</sup>. No obstante, la prevalencia de alucinaciones menores varía ampliamente entre estudios, probablemente por la aplicación de diferentes criterios diagnósticos y por la ausencia de escalas validadas para la evaluación de todo el espectro de síntomas psicóticos asociados a la EP<sup>90</sup>.

La prevalencia de psicosis es dependiente del tiempo de evolución, y tiende a aumentar en gravedad y prevalencia conforme avanza la enfermedad. Estudios longitudinales han reportado prevalencias en torno al 60% tras 10 años de enfermedad<sup>91</sup>. Esta cifra aumenta hasta el 80% si realizamos seguimientos prolongados de 20 años, una cifra similar a la referida para demencia en este mismo corte evolutivo de la enfermedad<sup>23</sup>.

Los factores de riesgo de psicosis en la EP que presentan mayor consistencia entre estudios son la duración de la EP, la edad y la demencia<sup>76</sup>. Se ha descrito tanto que el deterioro cognitivo es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de alucinaciones<sup>92,93</sup>, como que las alucinaciones predicen un posterior deterioro cognitivo<sup>43,94</sup>. Diversos estudios longitudinales han encontrado que los pacientes con alucinaciones presentan más riesgo de demencia a los 3-4 años, incluso cuando se incluyen las alucinaciones menores en los análisis<sup>95,43</sup>. Hasta la fecha, no existen estudios centrados en la capacidad predictiva de las alucinaciones menores para el desarrollo de deterioro cognitivo.

Otros factores de riesgo descritos para el desarrollo de alucinaciones son los síntomas disautonómicos<sup>96</sup>, el trastorno de conducta de sueño REM o la depresión, aunque estas asociaciones son relativamente más débiles<sup>87,97</sup>. En cuanto a los factores genéticos, la evidencia sigue siendo limitada, habiéndose descrito asociaciones con alelo de apolipoproteína Eε4<sup>98</sup>, el haplotipo H1 de la proteína tau asociada a microtúbulos (MAPT)<sup>99</sup>, polimorfismos en los genes implicados en el metabolismo de la dopamina o las mutaciones en la glucocerebrosidasa (GBA), siendo ésta última la más consistente entre estudios<sup>46</sup>.

El impacto de las alucinaciones es muy variable entre pacientes. Aunque la mayoría de alucinaciones no presentan un componente emocional negativo, al menos el 25% de los pacientes con alucinaciones presentan ansiedad secundaria<sup>76</sup>. El impacto clínico de las formas estructuradas es marcado, pues en gran parte de los casos establece la necesidad de iniciar medicación neuroléptica, con el consecuente empeoramiento motor. Existe una afectación directa en la calidad de vida en varios dominios incluyendo el bienestar emocional, la vida diaria, la cognición y el confort físico<sup>46</sup>. Estos pacientes presentan, además, mayor riesgo de desarrollar demencia, depresión, institucionalización y fallecimiento precoz<sup>46</sup>.

### 1.2.3. Neurobiología de las alucinaciones en la enfermedad de Parkinson

La fisiopatología de las alucinaciones en la EP es compleja e implica diferentes estructuras del sistema nervioso central, desde la retina al córtex occipital, tálamo y los sistemas atencionales. Son numerosos los estudios focalizados a la comprensión de los fenómenos subyacentes a las alucinaciones en esta enfermedad, y estos se centran casi sin excepción en alucinaciones estructuradas. La naturaleza predominantemente visual de las alucinaciones en la EP ha llevado al estudio pormenorizado de todos los elementos del sistema visual. La sensibilidad al contraste y la discriminación de colores, ambos dependientes del correcto funcionamiento de la retina, están afectados en la EP<sup>100,101</sup>. Existen neuronas dopaminérgicas y depósitos de sinucleína fosforilada en la capa interna de la retina, así como una disminución en la concentración de dopamina retiniana en pacientes con EP<sup>102,103</sup>. Los pacientes con EP y alucinaciones muestran especial afectación de la sensibilidad al contraste y a los colores en comparación con pacientes sin alucinaciones<sup>104</sup>. Resulta relevante, no obstante, que esta pérdida de sensibilidad al contraste es dependiente de determinadas frecuencias espaciales u orientaciones, propiedades que son atribuibles al tálamo o al córtex, sugiriendo que las afectaciones retinianas no son completamente explicativas<sup>105</sup>.

Los estudios de neuroimagen han puesto de manifiesto que los pacientes con EP y alucinaciones visuales presentan una alteración estructural y funcional de las **áreas corticales de procesamiento visual**. Concretamente, se ha observado en estos pacientes una pérdida de volumen de sustancia gris en zonas de corteza occipital visual primaria<sup>106</sup>, y especialmente en zonas de corteza visual secundaria o asociativa, así como en zonas parietales y temporales<sup>106-109</sup>. Estudios funcionales han reportado que existe una relativa baja tasa metabólica<sup>45,110,111</sup>, así como una menor activación durante tareas visuales<sup>112</sup> en áreas occipito-temporo-parietales en pacientes con EP y alucinaciones visuales. En estudios anatomopatológicos, los pacientes con EP y alucinaciones muestran mayor densidad de cuerpos de Lewy en estructuras temporales anteromediales, estructuras límbicas y paralímbicas implicadas en tareas visuoperceptivas complejas<sup>38,113,113</sup>.

La **vía visual ventral** recorre el córtex visual primario hacia áreas inferiores del lóbulo temporal responsables del procesamiento del color, forma, contraste de luminancia, etc. hasta llegar a zonas temporales anteriores relacionadas con la memoria, fundamentales para la identificación y el reconocimiento de objetos<sup>114</sup>. La **vía visual dorsal** recorre zonas parietales posteriores, y es la responsable de la ubicación espacial de los objetos con respecto al observador, aportando información sobre la posición, velocidad, dirección y orientación de los objetos<sup>114</sup>. Estas dos vías no operan de manera independiente, si no que están interconectadas a lo largo de todo su recorrido. Esta interacción resulta fundamental para controlar las respuestas motoras asociadas a estímulos visuales<sup>114</sup>.

La afectación de las áreas de procesamiento visuoperceptivo parece necesaria pero no suficiente para la aparición de alucinaciones recurrentes en la EP. Los procesos atencionales y la disfunción ejecutiva podrían jugar un papel relevante en estos fenómenos<sup>105</sup>. Los pacientes con EP y alucinaciones estructuradas presentan una mayor atrofia en el giro frontal superior, medio e inferior<sup>106,109,115,116</sup>, así como en el córtex orbitofrontal, córtex premotor, córtex cingulado anterior e ínsula bilateral<sup>106,115</sup>. Aunque el correlato anatomopatológico de las alucinaciones asociadas en la EP corresponde mayoritariamente a áreas temporales y límbicas, algunos estudios apuntan a la mayor carga de cuerpos de Lewy en regiones frontales en estos pacientes<sup>113</sup>. Estudios funcionales han objetivado una alteración metabólica en áreas frontales y del cingulado anterior en pacientes con EP y alucinaciones<sup>59,117</sup>. Estos pacientes responden a estímulos visuales simples con una mayor activación frontal y subcortical, y una menor activación del córtex visual que los pacientes con EP sin alucinaciones<sup>112</sup>. Este desplazamiento de los circuitos visuales posteriores a regiones anteriores, asociadas principalmente con procesos de atención, sugiere que la alteración en la organización entre estas redes puede desempeñar un papel en la fisiopatología de las alucinaciones visuales en la EP.

Las redes atencionales son las responsables del procesamiento selectivo de determinada información visual, al tiempo que descartan estímulos distractores o irrelevantes. Estas redes están íntimamente ligadas a zonas de procesamiento visual, al sistema de control sacádico de los movimientos oculares, y al sistema límbico<sup>118</sup>. Existen dos redes atencionales principales, la **Dorsal Attention Network (DAN)** sería la red especializada en usar una información previamente dada para sesgar el procesamiento de la información visual entrante<sup>119</sup>. A este proceso se le llama *control atencional Arriba-Abajo o Top-Down*. Esta red implica áreas del córtex parietal posterior a lo largo del surco intraparietal, áreas del córtex frontal cercanas al área frontal del campo del ojo (frontal eye field en inglés), y el área del córtex temporal MT+/V5<sup>119</sup>. No obstante, existe también una facilitación sensorial de la atención visual, conocida como *control atencional Abajo-Arriba o Bottom-Up*, que se considera fundamental para el procesamiento de estímulos nuevos y/o potencialmente relevantes fuera de nuestro foco atencional. El conjunto de áreas responsables de este proceso se conoce como **Ventral Attention Network (VAN)**, e incluyen la unión temporoparietal, el córtex prefrontal, el giro frontal interior, la ínsula anterior y el córtex cingulado anterior<sup>119</sup>.

Las redes atencionales se encuentran activas durante el procesamiento de información visual entrante. En estudios funcionales en reposo, las regiones de estas redes atencionales *anticorrelacionan* con áreas de la red neuronal por defecto<sup>120</sup>. Esto significa que ambos sistemas son funcionalmente opuestos, lo que a su vez sugiere que los procesos que llevan a cabo son competitivos. La **Default Mode Network (DMN)** o red neuronal por defecto se encontraría activa cuando existe actividad mental que no sucede en respuesta a elementos del ambiente<sup>121</sup>. Implicaría áreas como el córtex cingulado posterior, el córtex prefrontal medial, el lóbulo parietal inferior, y zonas hipocampales<sup>121</sup>. Se considera como la red responsable de la cognición interna y de la

incorporación de información auto-referencial en la conciencia, habiendo sido conceptualizada por algunos autores como la estructura necesaria para los procesos de *simulación mental* que nos permite previsualizar escenarios relevantes para el “yo”.

En pacientes con EP y alucinaciones visuales se han evidenciado alteraciones en la dinámica interna entre las redes atencionales y la red neuronal por defecto. Se ha descrito que estos pacientes presentan un fallo en el reclutamiento de áreas frontales y parietales de la DAN durante una tarea de procesamiento visual<sup>122</sup>, estando el número de errores durante la tarea en inversa correlación con el grado de activación de estas áreas. También se ha descrito que los pacientes con EP y alucinaciones presentan un relativo aumento de conectividad intra-red entre regiones anteriores y posteriores de la DMN en reposo<sup>67,123</sup>. Paralelamente, estudios de neuroimagen estructural han encontrado una mayor atrofia en áreas de la DAN<sup>107</sup> y la DMN<sup>106,109,115</sup> en pacientes con EP y alucinaciones. Estos hallazgos han hecho que se conceptualice la aparición de alucinaciones como el resultado de una insuficiente modulación “top-down” del procesamiento visual, que da lugar a un relativo exceso de actividad de la DMN y a la producción endógena de imágenes.

#### 1.2.4. Modelos explicativos de las alucinaciones en la enfermedad de Parkinson

Existen modelos clásicos que proponían que las alucinaciones en la EP podrían ser consecuencia de la **irritación cortical** en zonas cerebrales de almacenamiento de imágenes<sup>124</sup>. No obstante, no existe una clara evidencia de irritación cortical en la EP y las alucinaciones características de esta enfermedad no se ven en trastornos predominantemente caracterizados por la irritación cortical, como es la epilepsia<sup>105</sup>. Modelos posteriores planteaban la posibilidad de que las alucinaciones fueran más bien consecuencia de una **“liberación cortical”**<sup>125</sup>. Esta teoría postula que el procesamiento visual bottom-up conducido por estímulos es de naturaleza inhibitoria, de manera que cuando está ausente, libera actividad espontánea. Se trata de un modelo atractivo potencialmente aplicable a las alucinaciones del síndrome de Charles-Bonnet o a las alucinaciones secundarias a la deprivación sensorial<sup>126</sup>, pero los déficits visuoperceptivos que se producen en la EP no son lo suficientemente marcados para causar una ausencia de estímulos sensoriales.

En 2005 Collerton *et al* propusieron el llamado **modelo de Déficit de Percepción y Atención** que defiende que para la aparición de alucinaciones complejas recurrentes es necesario que exista una combinación de déficits perceptivos y atencionales, tal y como ocurre en la EP<sup>127</sup>. Según este modelo, las regiones de procesamiento visual complejo producen proto-objetos (imágenes almacenadas evocadas por información sensorial) que son proyectados a regiones visuales inferiores durante el procesamiento visual normal. Los sistemas atencionales participarían en la elección competitiva de diferentes proto-objetos permitiendo que sólo uno pudiera ser percibido. El déficit sensorial de los

pacientes con EP y alucinaciones provocaría la producción de proto-objetos incorrectos, y el déficit atencional asociado permitiría la entrada de los mismos en la escena visual<sup>127</sup>. Existen limitaciones en este modelo, dado que no es capaz de explicar las incongruencias sucedidas durante las alucinaciones o por qué los objetos correctamente percibidos no son capaces de “desplazar” los objetos alucinatorios<sup>105</sup>.

El **modelo de Activación-Entrada-Modulación** propuesto por Hobson<sup>128</sup> establece 3 niveles de procesamiento cuya alteración podría ser capaz de explicar el fenómeno alucinatorio. El primer nivel representaría la capacidad de procesamiento de información del sistema (activación o alerta). El segundo nivel refleja el grado en el que la información procesada proviene del medio externo, y el tercero la integración y modulación de dicha información por parte del sistema<sup>128</sup>. Las alucinaciones serían el resultado de una mala regulación entre la entrada y filtrado de percepciones externas y la producción interna de imágenes.

La **Hipótesis de Redes Atencionales** es la teoría más recientemente planteada<sup>129</sup>. Estos autores proponen que las alucinaciones en la EP se producen por un fallo en la comunicación interna entre las redes neuronales que controlan la atención y la percepción consciente. Esta teoría postula que la afectación de los circuitos frontoestriatales en pacientes con alucinaciones conducen a un fallo en la activación de la DAN, con la consecuente falta de filtrado y corrección de estímulos visuales ambiguos. Esto implicaría una actividad excesiva de la DMN y la VAN durante el procesamiento visual que reforzaría la percepción de falsas imágenes<sup>129</sup>. Esta teoría resulta de gran interés y aporta un marco conceptual a los hallazgos más recientes en estudios de conectividad funcional relacionados con alucinaciones<sup>67,122</sup>.

#### 1.2.5. Relación entre alucinaciones y cognición en la enfermedad de Parkinson

La relación entre alucinaciones estructuradas y demencia está bien establecida en la EP<sup>46</sup>. En comparación con pacientes sin alucinaciones, los pacientes que presentan estos fenómenos muestran mayores déficits en **tests de percepción visuoespacial**<sup>130,131</sup>, así como en **test de identificación de objetos y caras**<sup>132,133</sup>, en consonancia con los hallazgos de neuroimagen anteriormente descritos. También se ha descrito que los pacientes con EP y alucinaciones presentan una detección errónea de imágenes distorsionadas como reales<sup>134</sup>. Del mismo modo, estos pacientes muestran mayores déficits en **funciones ejecutivas** que los pacientes sin alucinaciones, medidas mediante tareas como el Stroop task, procesos de selección e inhibición de respuestas o la fluencia verbal<sup>135,136</sup>. También se ha descrito una mayor afectación de la **memoria** en pacientes con EP y alucinaciones estructuradas, incluso tras corregir por factores de confusión<sup>137</sup>. Algunos estudios apuntan a que la memoria visual podría estar relativamente más afectada que la memoria verbal<sup>109</sup>. Además, parece que el bajo rendimiento en memoria visual es especialmente marcado cuando los estímulos son en blanco y negro, quizá reflejando una mayor limitación en la codificación de estímulos visualmente empobrecidos<sup>138</sup>. Por último, estos pacientes presentan un peor rendimiento

en los **procesos de control atencional** y en test de atención visual sostenida, estando las puntuaciones en este tipo de pruebas relacionadas con una menor capacidad en la percepción de objetos y del espacio<sup>131,136</sup>.

Aunque estos trabajos en ocasiones se centran en el estudio de determinados dominios cognitivos, en su conjunto muestran que en los pacientes con EP y alucinaciones existe una mayor afectación del rendimiento cognitivo en prácticamente todos los ámbitos. Esto implica que estos pacientes presentan una mayor y más extendida carga patológica a nivel cortical, y que es probable que exista una fuerte relación entre los procesos neurobiológicos que conducen a la demencia y a las alucinaciones estructuradas en la EP. Este paralelismo cronológico entre psicosis y cognición complica el acercamiento a la fisiopatología de estos fenómenos, dado que resulta difícil segregarse qué cambios corticales subyacen a uno u otro síntoma<sup>108</sup>. El estudio de estos fenómenos en fases más iniciales podría presentar ciertas ventajas en este sentido. Se ha descrito que aquellos pacientes con EP-DCL que presentan alucinaciones muestran un menor metabolismo en el córtex cingulado, occipital, parietal y temporal en comparación con pacientes con EP-DCL cognitivamente equiparables<sup>59</sup>. Este patrón de hipometabolismo parece exceder al propio de la EP-DCL y en cambio asemeja más al descrito para la EP-demencia<sup>74</sup>. La relevancia de este hallazgo se manifestó en el estudio longitudinal, que objetivó una mayor tasa de conversión a demencia a los 30 meses en estos pacientes<sup>59</sup>.

Del mismo modo, el estudio de psicosis en fases iniciales también podría resultar de interés para la identificación de pacientes a riesgo de desarrollar sintomatología psicótica grave. En estos pacientes ya han comenzado los procesos que conducen a una mayor predisposición a presentar fenómenos alucinatorios, y representan un modelo potencial desprovisto del importante condicionante cognitivo de las alucinaciones estructuradas.

#### 1.2.6. Estado de la cuestión en las alucinaciones menores asociadas a la enfermedad de Parkinson

Las alucinaciones menores en la EP han recibido una atención relativamente menor en la literatura en comparación con las alucinaciones estructuradas. Actualmente se desconoce en gran medida la historia natural de estos fenómenos, así como su capacidad predictiva de futura sintomatología psicótica grave. El primer estudio prospectivo que incluía el seguimiento de estos síntomas señaló que las *alucinaciones benignas* tendían a progresar a alucinaciones con pérdida de insight y delirios en más del 80% de sujetos tras 3 años de seguimiento<sup>79</sup>. No obstante, esta terminología corresponde a la anteriormente utilizada por la UPDRS parte II “thought disorder”, e incluye tanto alucinaciones menores como estructuradas con insight preservado. Estudios posteriores centrados en alucinaciones menores describieron una ausencia de conversión a alucinaciones estructuradas en el primer año<sup>88</sup>, en contraste con el 30% de pacientes que progresaron en 4.5 años<sup>84</sup>. Estos resultados sugieren que los síntomas psicóticos más

leves podrían tener una tendencia a agravarse conforme avanza la enfermedad, pero se requieren estudios con mayores muestras y poblaciones más heterogéneas que confirmen estos hallazgos.

En cuanto a la fisiopatología, de nuevo la evidencia es limitada en el caso de las alucinaciones menores. Un dato especialmente interesante es que estos fenómenos aparecen en pacientes con EP de novo, no tratados, incluso antes del inicio de los síntomas motores<sup>84</sup>. Esto subraya que efectivamente existe un sustrato neurobiológico subyacente a estos fenómenos, antes considerados un mero efecto secundario de la medicación. A nivel de neuroimagen, son pocos los trabajos enfocados al estudio específico de las alucinaciones menores. Se ha descrito que estos pacientes presentan una mayor atrofia en regiones de la vía visual dorsal (precuneus, lóbulo parietal superior), en parcial concordancia con los hallazgos en alucinaciones estructuradas<sup>139</sup>. En cambio, no se observaron cambios a nivel de la vía visual ventral ni en estructuras frontales. Durante tareas de detección visual, los pacientes con EP y alucinaciones menores presentan una hiperactivación del córtex prefrontal, y una hipoactivación del córtex cingulado, temporal y occipital<sup>140</sup>. Vemos de nuevo esta inversión posterior-anterior durante el acceso consciente a los inputs visuales que se ha descrito también en alucinaciones estructuradas<sup>141</sup>, sugiriendo que la alteración combinada de procesos bottom-up y top-down podrían estar presentes incluso en fases iniciales de la psicosis en la EP. No obstante, son sólo dos trabajos que sugieren que las alucinaciones menores en la EP podrían presentar una alteración estructural de la vía visual y una disfunción de regiones frontales relacionadas con redes atencionales. Tampoco contamos con estudios de conectividad funcional enfocados a este síntoma.

En cuanto a los correlatos neuropsicológicos, parece que el rendimiento cognitivo de pacientes con y sin alucinaciones menores no es significativamente distinto<sup>47,84</sup>. No obstante, son pocos los trabajos que hayan explorado estas diferencias, y aquellos que lo han hecho se han limitado a utilizar pruebas de cognición global (Parkinson's Disease-Cognitive Rating Scale, Mattis Dementia Rating Scale)<sup>47,84</sup>. Una excepción es el trabajo de Dujardin *et al* que compara una muestra relativamente pequeña aplicando los criterios de la MDS Task Force (al menos 2 pruebas neuropsicológicas para cada uno de los 5 dominios)<sup>140</sup>. En este trabajo los pacientes con alucinaciones menores presentaron un peor rendimiento en una tarea atencional de control de la interferencia, pero no en pruebas de función visuoespacial ni en otros dominios<sup>140</sup>. No obstante, la prueba que se seleccionó para ello es el Stroop test, que podría verse falsamente alterada en pacientes con dificultades en el procesamiento del color, un rasgo que se ha descrito en pacientes con EP y alucinaciones estructuradas<sup>104</sup>.

Por tanto, debido a las limitaciones y la escasez de trabajos dirigidos, en la actualidad no contamos con la evidencia suficiente para saber si las alucinaciones menores en la EP se relacionan con un mayor grado de atrofia, alteraciones funcionales de redes neuronales y/o con déficits cognitivos específicos.

## 2. HIPÓTESIS

La **hipótesis** de este trabajo se resume en los siguientes apartados:

1. Las alucinaciones menores en la EP podrían ser un marcador clínico precoz de mayor grado de neurodegeneración, ateniéndonos a su papel como potencial marcador de riesgo para el desarrollo de alucinaciones estructuradas, a su vez fuertemente relacionadas con mayor grado de atrofia y demencia.
2. La aparición de alucinaciones menores podría ser el resultado de la alteración de grandes redes neuronales, dada la evidencia existente en alucinaciones estructuradas y los datos iniciales que apuntan a que alucinaciones menores y estructuradas podrían compartir sustrato fisiopatológico.
3. Las alucinaciones menores podrían representar la manifestación visible de alteraciones cognitivas específicas. Consideramos la posibilidad de que hasta ahora se desconozcan las implicaciones de este síntoma por la escasez de estudios dirigidos y/o por el uso de herramientas de sensibilidad limitada.

### 3. OBJETIVOS

#### Objetivo principal

Profundizar en el conocimiento de la fisiopatología asociada a las alucinaciones menores en la enfermedad de Parkinson y su relación con procesos cognitivos específicos.

#### Objetivos secundarios

##### Objetivo 1.

Estudiar el correlato clínico, cognitivo y de neuroimagen estructural y funcional subyacente a las alucinaciones menores en la EP.

##### Objetivo 2.

Monitorización de la aparición de alucinaciones menores en los primeros años de la enfermedad, y su relación con cambios longitudinales en el volumen de materia gris.

##### Objetivo 3.

Analizar la relación entre alucinaciones menores en la EP con el rendimiento en tareas cognitivas específicas.

## 4. ARTÍCULOS CON RESOLUCIÓN FAVORABLE DE LA COMISIÓN ACADÉMICA DEL PROGRAMA DE DOCTORADO EN MEDICINA

### 4.1. Artículo 1

#### **Disruption of the Default Mode Network and Its Intrinsic Functional Connectivity Underlies Minor Hallucinations in Parkinson's disease.**

Helena Bejr-kasem, Javier Pagonabarraga, Saül Martínez-Horta, Frederic Sampedro, Juan Marín-Lahoz, Andrea Horta-Barba, Ignacio Aracil-Bolaños, Jesús Pérez-Pérez, M. Angeles Botí, Antonia Campolongo, Cristina Izquierdo, Berta Pascual-Sedano, Beatriz Gómez-Ansón, and Jaime Kulisevsky.

*Mov Disord.* 2019 Jan;34(1):78-86. doi: 10.1002/mds.27557. D1.

**Movement Disorders 2019 Jan; 34(1):78-86. DOI: 10.1002/mds.27557**

## 4.2. Artículo 2

### **Minor hallucinations reflect early gray matter loss and predict subjective cognitive decline in Parkinson's disease.**

Helena Bejr-kasem, Frederic Sampedro, Juan Marín-Lahoz, Saül Martínez-Horta, Javier Pagonabarraga and Jaime Kulisevsky.

**Eur J Neurol. 2020 Oct 8. doi: 10.1111/ene.14576. IF: 4.516. Q1.**





















## 5. RESUMEN GLOBAL DE LOS RESULTADOS

En nuestro primer trabajo comparamos las variables demográficas y clínicas, así como los cambios estructurales y funcionales en neuroimagen, entre pacientes con y sin alucinaciones menores, de una muestra seleccionada al azar de pacientes con EP sin demencia.

Las alucinaciones menores no se asociaron con ninguna variable clínica ni demográfica específica. No encontramos diferencias significativas en variables clínicas ni demográficas entre ambos grupos de pacientes, incluyendo edad, educación, género, duración de la enfermedad, estadio Hoehn&Yahr, puntuación en la UPDRS III, dosis equivalentes diarias de levodopa y dosis equivalentes de agonistas. Tampoco encontramos diferencias en las pruebas de agudeza visual, sensibilidad al contraste ni discriminación de color entre ambos grupos.

Los pacientes con y sin alucinaciones menores presentaron un rendimiento cognitivo similar. No hubo diferencias en el rendimiento cognitivo global medido por la PDCRS, ni en la proporción de pacientes que cumplían criterios para EP-DCL con un nivel I de diagnóstico. Tampoco encontramos diferencias en escalas de depresión, ansiedad, apatía, somnolencia diurna ni en puntuaciones de la escala de trastorno de conducta de sueño REM entre ambos grupos de pacientes.

Los pacientes con alucinaciones menores presentaron mayor grado de atrofia cerebral en áreas de procesamiento visuoperceptivo y de la red neuronal por defecto. Los análisis de morfometría basada en vóxeles mostraron que los pacientes con alucinaciones menores presentan reducciones significativas de volumen en comparación con los no alucinadores en áreas de procesamiento visual secundario (giro occipital medio izquierdo), áreas de la vía visual dorsal (precuneus derecho) y de la vía visual ventral (giro fusiforme derecho y giro parahipocampal derecho), así como de áreas sensoriales multimodales (giro supramarginal izquierdo, giro angular izquierdo). Además, estos pacientes mostraron mayor pérdida de sustancia gris en áreas críticas de la red neuronal por defecto, como el precuneus derecho, el córtex cingulado posterior o el giro parahipocampal derecho). No hubo ningún área cerebral que mostrara mayor atrofia en pacientes sin alucinaciones con respecto a aquellos con alucinaciones menores. Todas estas áreas se han descrito como específicamente afectadas en pacientes con EP y alucinaciones estructuradas en trabajos previos.

Los pacientes con alucinaciones menores mostraron cambios de conectividad funcional en la red neuronal por defecto y una disminución de su anticorrelación con la task-positive network. Los pacientes con alucinaciones menores mostraron una mayor conectividad entre uno de los nodos principales de la DMN (córtex cingulado posterior) y otras áreas de esta misma red (giro temporal medial bilateral). Asimismo, estos pacientes mostraron un aumento de conectividad entre la DMN y áreas de la task-

positive network (lóbulo parietal superior bilateral, giro precentral derecho y córtex cingulado medio izquierdo). Esto implica que estos pacientes muestran una pérdida de anticorrelación entre la DMN y la task-positive network en reposo, dos redes que son funcionalmente opuestas en situación de normalidad. Por último, los pacientes con alucinaciones menores mostraron un aumento de conectividad entre el córtex cingulado posterior y áreas de procesamiento visual (giro occipital medio izquierdo y giro temporal medial posterior bilateral). Este patrón de conectividad alterada se mantuvo usando otras regiones de la DMN. Además, estos cambios fueron independientes del daño estructural, y tampoco encontramos cambios sustanciales al añadir el volumen de materia gris del córtex cingulado posterior como covariable en los análisis de conectividad.

En nuestro segundo trabajo se realizó un análisis longitudinal con pacientes con EP de novo y se compararon las variables demográficas, clínicas, neuropsicológicas y de neuroimagen entre aquellos pacientes que desarrollaron alucinaciones menores en los primeros 5 años de seguimiento y los que no.

En los primeros 5 años de enfermedad más de 1/3 de pacientes con EP desarrollan alucinaciones menores. El 35.1% de los pacientes desarrollaron alucinaciones menores durante el seguimiento, algunos incluso antes del inicio de la medicación dopaminérgica. La incidencia acumulativa presentó una tendencia ascendente de progresión lineal. La sintomatología psicótica mayor (alucinaciones estructuradas y/o delirios) fue relativamente infrecuente, y siempre apareció después del primer año de seguimiento.

El desarrollo de alucinaciones menores precoces podría predecir el futuro desarrollo de síntomas psicóticos de mayor gravedad. El desarrollo de alucinaciones menores en el primer año se relacionó fuertemente con la aparición de síntomas psicóticos graves en los primeros 5 años de seguimiento (RR=5.8). Estos últimos, a su vez, estuvieron estrechamente relacionados con el desarrollo de EP-demencia (RR=47.5).

No existen diferencias en variables clínicas o demográficas que permitan predecir qué pacientes desarrollarán alucinaciones menores en los primeros años de enfermedad. En la visita basal, los pacientes con y sin alucinaciones menores no presentaron diferencias en edad, género, años de educación, tiempo de evolución, estado motor, niveles de depresión ni en puntuaciones de trastorno de conducta de sueño REM. Tampoco hubo diferencias en el rendimiento cognitivo en escalas de evaluación global ni en pruebas cognitivas específicas por dominios, así como en la proporción de pacientes clasificados como PD-DCL.

Los pacientes que desarrollan alucinaciones menores muestran un mayor grado de atrofia cortical en visita basal, y una pérdida acelerada de volumen de materia gris en los primeros 2 años de seguimiento. Los pacientes que desarrollaron alucinaciones

menores mostraron un mayor grado de atrofia en visita basal a nivel de estructuras de procesamiento visual y sensorial complejo (giro lingual izquierdo, giro occipital medio izquierdo, precuneus derecho, giro temporal medio izquierdo/polo temporal). Estos pacientes mostraron una mayor pérdida longitudinal de materia gris en los primeros dos años de seguimiento a nivel del área de Brodmann 37 (giro fusiforme anterior y posterior). No hubo áreas cerebrales que mostraran mayor grado de atrofia en visita basal o durante el seguimiento en pacientes sin alucinaciones.

Los pacientes que desarrollan alucinaciones menores durante el seguimiento presentan mayor riesgo de presentar empeoramiento cognitivo subjetivo. Longitudinalmente, ambos grupos presentaron disminuciones similares en escalas motoras, de depresión, ansiedad o sueño. Aquellos pacientes que presentaron alucinaciones menores presentaron un mayor riesgo de deterioro cognitivo subjetivo (RR=3.2), especialmente si este fenómeno aparecía en el primer año de seguimiento (OR=5.916). Esta relación se mantuvo de manera independiente tras controlar por factores de confusión.

En cambio, no encontramos diferencias entre grupos en escalas de cognición global ni en pruebas específicas de dominio al final del seguimiento.

## 6. DISCUSIÓN

Este trabajo aporta un primer análisis longitudinal de la historia natural de las alucinaciones menores en la EP enfocado en los primeros 5 años de enfermedad. Por primera vez se reporta que este síntoma aparece hasta en un tercio de los pacientes en los primeros años de seguimiento. Desafortunadamente, desconocemos el subtipo de alucinaciones menores que se dieron con mayor frecuencia, por lo que hacen falta más trabajos específicamente dirigidos al análisis y seguimiento de estos fenómenos. Resulta interesante, no obstante, que el desarrollo de alucinaciones estructuradas fue precedido por alucinaciones menores en prácticamente todos los casos. Asimismo, la aparición de alucinaciones menores en el primer año fue capaz de predecir el desarrollo de sintomatología psicótica mayor en los primeros 5 años de enfermedad (RR=5.8). Aunque el relativo bajo número de pacientes que presentó alucinaciones estructuradas y/o delirios no permite realizar conclusiones definitivas, los resultados generales presentados en esta tesis sugieren que el papel de las alucinaciones menores como predictor de síntomas psicóticos graves podría ser relevante, y merece ser explorado en futuros estudios.

Gracias a los análisis de neuroimagen con que contaba esta muestra, tanto en el momento de inclusión ( $7 \pm 7.1$  meses tras el diagnóstico) como en los primeros dos años de seguimiento, pudimos explorar una de las hipótesis de la presente tesis, esto es, que las alucinaciones menores en la EP podrían ser un marcador clínico precoz de un mayor grado de neurodegeneración. Nuestros resultados sugieren que existen cambios corticales desde el momento del diagnóstico que permiten predecir la aparición de sintomatología psicótica menor durante los primeros años de enfermedad. Además, estos pacientes muestran una mayor tasa de pérdida de sustancia gris en los dos primeros años de seguimiento, sugiriendo que el proceso neurodegenerativo cortical es más marcado en estos pacientes desde fases iniciales. Esto sucede a pesar de la ausencia de otros datos clínicos que permitan predecir o diferenciar qué sujetos desarrollarán alucinaciones. Asimismo, resulta interesante que no encontramos áreas corticales que presentaran mayor atrofia ni pérdida longitudinal en pacientes que no desarrollaron alucinaciones menores con respecto a los que sí lo hicieron. La figura 2 del [artículo 2](#) ilustra el grado de pérdida de sustancia gris en pacientes que desarrollan o no alucinaciones menores en comparación con controles sanos apareados durante el primer año de seguimiento. En ella vemos como en este temprano y relativamente corto período de tiempo existe una mayor atrofia en pacientes que desarrollan alucinaciones menores de manera precoz, especialmente marcada en áreas parietotemporales. Esto sugiere, más allá del correlato anatómico asociado a las alucinaciones menores, que éstas implican per se un grado de atrofia cortical mayor incluso antes de desarrollarse.

Estos hallazgos están en consonancia con estudios de neuroimagen realizados en alucinaciones estructuradas que muestran que, en pacientes comparables desde el punto de vista cognitivo, existe un mayor grado de atrofia en aquellos con alucinaciones

estructuradas<sup>106-108</sup>. Éste sería el primer reporte sugiriendo que esta mayor afectación cortical asociada a la psicosis en la EP podría empezar desde fases muy iniciales, e incluso estar presente en el momento del diagnóstico de la enfermedad. Aunque se necesitarán más trabajos que confirmen esta hipótesis, consideramos que una de las fortalezas de estos resultados es que han sido obtenidos desde una amplia cohorte internacional multicéntrica. Una evidencia adicional del mayor grado de neurodegeneración asociado a alucinaciones menores viene de nuestro trabajo preliminar presentado en el MDS Virtual Congress 2020 en el que objetivamos que estos pacientes muestran niveles plasmáticos más elevados de la proteína de cadena ligera de los neurofilamentos (NfL). Además, niveles más elevados de NfL correlacionaron significativamente con menores valores de anisotropía fraccional en el fascículo longitudinal inferior, más afectado en paciente con alucinaciones menores en el estudio comparativo directo. Ver [Apéndice](#).

En cuanto al correlato neuroanatómico, las áreas afectadas en pacientes con EP y alucinaciones menores comprenden zonas corticales responsables del procesamiento visual y sensorial complejo, así como regiones de la DMN. Encontramos este patrón de degeneración tanto en el primer artículo que fue realizado con nuestra propia muestra en pacientes en estadios medios de la enfermedad, como en el segundo artículo realizado en pacientes de recién diagnóstico procedentes de diferentes centros a nivel internacional, y en publicaciones previas<sup>139</sup>. Entre las áreas relevantes para el procesamiento visual que encontramos alteradas en pacientes con alucinaciones menores, se encuentran el giro occipital medio (BA 18) y el giro lingual (BA 19), que forman en su conjunto el córtex extraestriatal. Estas áreas han sido implicadas tanto en el reconocimiento de las diferentes características de los estímulos visuales, como en funciones atencionales y de integración multimodal. En concreto, estas regiones permiten la correcta detección de la intensidad lumínica<sup>142</sup>, el color<sup>143</sup>, la detección de patrones geométricos<sup>144</sup> y de movimiento<sup>145</sup>, el procesamiento de información visuoespacial<sup>146</sup>, y la atención sostenida al color y la forma<sup>147</sup> o a otras características del estímulo<sup>148</sup>.

El giro lingual está delimitado rostralmente por el giro angular (BA 39) y el giro fusiforme (BA37), ambos afectados en pacientes con alucinaciones menores según nuestros hallazgos. Estas áreas forman parte del córtex de asociación heteromodal y están situadas en regiones parietales y temporales, respectivamente. El giro angular, en ocasiones referido como unión temporoparietal, se considera un nodo de convergencia de información sensorial multimodal, donde ésta es combinada e integrada para dar un sentido global a lo percibido, además de participar en la reorientación de la atención hacia la información relevante<sup>149</sup>. Resulta interesante que el patrón de conectividad del giro angular incluya áreas como el precuneus, el giro frontal superior o el giro parahipocampal, todas ellas elementos fundamentales de la DMN<sup>150,151</sup>. Asimismo, el giro angular se encuentra conectado con áreas de la DAN<sup>152</sup> como el lóbulo parietal inferior<sup>153</sup> y el córtex prefrontal lateral<sup>154</sup>. Este patrón de conexión sugiere que esta área modula el balance entre el foco atencional externo e interno, y de hecho el giro angular

o unión temporoparietal es una de las regiones fundamentales de la VAN. Curiosamente, se ha llegado a inducir experiencias alucinatorias tras la estimulación eléctrica de esta área<sup>155</sup>. Aunque las características de este nodo hacen que este hallazgo goce de un correlato anatómico-funcional muy atractivo, hubiera sido esperable que nuestros pacientes presentaran una afectación del giro angular contralateral, dada la lateralización derecha de los sistemas atencionales asociados a esta región. Desconocemos la relevancia de la afectación predominante izquierda en los pacientes con alucinaciones menores, aunque esta lateralización ya ha sido descrita en pacientes con alucinaciones estructuradas<sup>45,110</sup>. El giro fusiforme está involucrado en el procesamiento de información visual de alto orden, particularmente la relacionada con rostros, cuerpos y estímulos de alta frecuencia espacial<sup>156</sup>. Se trata del mayor componente del córtex temporal ventral y resulta crítico para la categorización visual<sup>157</sup>. Presenta conexiones con el giro lingual, el lóbulo occipital inferior, cuneus, y además sirve de conducto para los principales tractos asociativos del lóbulo occipital, como el fascículo longitudinal inferior y el fascículo fronto-occipital inferior<sup>156</sup>. Estos fascículos se originan en áreas occipitales y forman parte de la sustancia blanca del giro fusiforme hasta llegar a sus terminaciones en el polo temporal y lóbulo frontal<sup>156</sup>. En nuestro reciente trabajo mencionado anteriormente, encontramos que los pacientes con alucinaciones menores presentaban valores más bajos de anisotropía fraccional en el fascículo longitudinal inferior (**Apéndice**). El fascículo fronto-occipital inferior, estrechamente relacionado con el fascículo longitudinal inferior, se encuentra específicamente alterado en paciente con EP y alucinaciones estructuradas<sup>158</sup>.

Inmediatamente anterior al giro angular se encuentra el giro supramarginal, con el que se encuentra conectado a través de fibras arqueadas en U<sup>153</sup>, y que también hemos visto afectado en pacientes con alucinaciones menores. El giro supramarginal forma parte de la corteza de asociación somatosensorial, que interpreta datos sensoriales táctiles y participa en la percepción del espacio y la ubicación de las extremidades. Esta área se activa selectivamente durante el procesamiento de imágenes y lenguaje espaciales<sup>159</sup>, y su daño se ha relacionado con la apraxia o la incapacidad para mover las extremidades en el patrón espacial correcto<sup>160</sup>.

En el borde inferior de estas áreas se encuentra el lóbulo temporal, donde los pacientes con alucinaciones menores presentaron mayor atrofia en varias regiones, incluyendo BA 36, que está rodeada lateralmente por el área temporal BA 21 y rostralmente por el área temporopolar BA 38, todas ellas afectadas en estos pacientes. Estas áreas forman parte del córtex heteromodal e incluyen regiones temporales inferiores y la región parahipocámpal, que además de participar en el procesamiento sensorial complejo están implicados en la consolidación de memoria declarativa<sup>161</sup>. A medida que avanzamos rostralmente encontramos zonas cada vez menos especializadas para el procesamiento sensorial. El área temporopolar, afectada igualmente en nuestros pacientes, es una región paralímbica amodal involucrada en la representación semántica de alto nivel y en la aportación de valencia emocional a conceptos y representaciones<sup>162</sup>.

Por tanto, los pacientes con EP y alucinaciones menores presentan una afectación de estructuras que forman parte de toda jerarquía secuencial encargada de transformar un estímulo externo en una representación interna, que será procesada en los almacenes semánticos y dotada de un significado personal. Resulta interesante que todas estas áreas han sido previamente descritas en estudios de VBM realizados en pacientes con EP y alucinaciones estructuradas<sup>106,108,109,115</sup>. Esta observación refuerza las teorías que asumen que para la ocurrencia de alucinaciones es necesaria la alteración de sistemas visuoperceptivos, y nuestros resultados sugieren que dicha alteración sucede independientemente de la gravedad de los síntomas psicóticos.

Resulta destacable la afectación de áreas temporales desde etapas muy precoces, siendo precisamente esta región la que presenta una mayor pérdida de sustancia gris en los dos primeros años de seguimiento en los pacientes que desarrollan alucinaciones menores. La afectación de zonas temporales mediales se ha relacionado previamente con el deterioro cognitivo en la EP y se ha propuesto como un marcador de conversión a EP-demencia<sup>51,57,163</sup>. La asociación entre las alucinaciones y el deterioro cognitivo severo también se ha relacionado con el depósito de cuerpos de Lewy en el lóbulo temporal<sup>38</sup>. Serán necesarios seguimientos longitudinales más prolongados para dilucidar si este daño inicial de estructuras temporales representa el inicio de una neurodegeneración más marcada de estructuras relevantes para el estado cognitivo futuro de estos pacientes.

En la parte medial del lóbulo parietal superior se encuentran en íntima relación anatómica y funcional el córtex cingulado posterior (CCP) y el precuneus, estando estas regiones invariablemente afectadas en pacientes con EP y alucinaciones menores en los dos trabajos presentados en esta tesis, y en un trabajo previo<sup>139</sup>. El precuneus es una región de elevada importancia implicada en un amplio espectro de tareas integrativas, incluyendo el procesamiento visuoespacial, la recuperación de memoria episódica y el procesamiento auto-referencial<sup>164</sup>. No en vano, precuneus y sus áreas adyacentes se encuentran entre las áreas cerebrales con mayores tasas metabólicas en reposo, y muestran disminuciones transitorias de actividad durante actividades no autorreferenciales dirigidas a objetivos<sup>165</sup>. Por tanto, se trata de una de las regiones más relevantes de la DMN<sup>121</sup>, y al mismo tiempo presenta conexiones recíprocas con áreas parietales laterales y prefrontales mediales, por lo que representa un centro de confluencia donde información visuoespacial y representaciones autodirigidas convergen, siendo la responsable de la percepción de los objetos con relación a nuestro cuerpo<sup>164</sup>. Esto la convierte en un nodo de integración de información generada externa e internamente, siendo su lesión una posible causa de la pérdida del equilibrio en el procesamiento de inputs procedentes de ambas fuentes. Estudios lesionales han relacionado específicamente esta área con la presencia de alucinaciones de presencia, la forma más común de alucinaciones menores en la EP<sup>166</sup>. El CCP forma parte de la subdivisión hipocámpica de la zona paralímbica, junto con el giro parahipocámpico<sup>162</sup>. Siendo junto con el precuneus una región capital de la DMN, se trata de un nodo segregado cuya región ventral presenta densas conexiones con áreas

temporales y prefrontales de la DMN en estado de reposo, mientras que la región dorsal muestra un aumento de conectividad con áreas heteromodales parietales y regiones frontales relacionadas con la DAN cuando se requieren recursos atencionales para la realización de una tarea<sup>167</sup>. Esto implica que en función de si el foco atencional está dirigido interna o externamente, las diferentes regiones del PCC se encontrarán activadas de manera selectiva, en una suerte de conectividad transicional que unifica redes que, siendo funcionalmente opuestas, requieren de una modulación coordinada para su correcto funcionamiento<sup>167</sup>.

Parece, por tanto, que los pacientes con EP y alucinaciones menores muestran no sólo una mayor atrofia en regiones de procesamiento visuoperceptivo y sensorial, sino también en regiones posteriores de la DMN que parecen de especial importancia por su relativa alta tasa de consumo metabólico y su conectividad con redes atencionales. Además, tanto precuneus como córtex cingulado posterior se han reportado entre las áreas más sensibles para diferenciar pacientes con EP cognitivamente intactos de los que presentan déficits cognitivos en pacientes sin demencia<sup>163</sup>.

Precisamente nuestros análisis de conectividad funcional se diseñaron a priori usando una “seed” de interés que, aunque formalmente perteneciente al CCP, está ubicada en la confluencia entre estas dos regiones. La razón de esta elección fue que, de entre todas las posibles ubicaciones, estas coordenadas presentan la mayor fiabilidad entre-sesiones a nivel de sujeto y de grupo para el estudio de la conectividad funcional en reposo de la DMN y su anticorrelación con la task-positive network<sup>168</sup>. Curiosamente, esta región fue el cluster más significativo en nuestro estudio comparativo de volumen materia gris basado en vóxeles de todo el cerebro, estando más atrófico en pacientes con alucinaciones menores. En el análisis de conectividad, estos pacientes mostraron un aumento de conectividad entre CCP y otras áreas de la DMN (giro temporal medial bilateral). Esta asociación entre alucinaciones y el aumento de conectividad intra-red en la DMN ya se había descrito previamente en pacientes con EP y alucinaciones estructuradas<sup>67,169</sup>, y en fenómenos alucinatorios asociados a otras patologías<sup>170,171</sup>. Además, los pacientes con alucinaciones menores mostraron un aumento de conectividad entre el CCP y áreas de la task-positive network (lóbulo parietal superior bilateral, giro precentral derecho, córtex cingulado medio izquierdo). Estas regiones están normalmente anticorrelacionadas con el CPP<sup>120</sup>, es decir, presentan una conectividad negativa que implica que ambas redes se rigen por un principio de dominancia en el que la activación de una implica la inactivación de la otra. Esta pérdida de anticorrelación entre redes antagónicas sugiere que los pacientes con EP y alucinaciones menores presentan un acercamiento funcional en reposo entre los sistemas que regulan el foco atencional externo e interno. Este patrón de conectividad asociado a las alucinaciones menores se mantuvo cuando exploramos “seeds” alternativas de la DMN, y fue independiente de los cambios estructurales tanto de PCC como a nivel global. Otros trabajos han mostrado un patrón de conectividad funcional similar, en los que la alteración de la interconectividad entre DAN-VAN-DMN fue

capaz de explicar mayores tasas de fallos perceptivos en pacientes con EP y alucinaciones tanto en reposo<sup>134</sup> como durante la realización de una tarea visual<sup>172</sup>.

Estos hallazgos quedan integrados en el modelo explicativo más recientemente propuesto para las alucinaciones en la EP, la hipótesis de redes atencionales, expuesta en la introducción de esta tesis<sup>129</sup>. Esta teoría propone que las alucinaciones se producen por un déficit de activación de la DAN cuando se interpretan estímulos ambiguos<sup>122</sup>. La afectación de áreas de procesamiento visuoperceptivo hallada en nuestros pacientes podría actuar como un primer factor predisponente a estas percepciones ambiguas. Los autores de dicha teoría también exponen que el fallo de activación de la DAN implicaría un sobreuso de la DMN durante el procesamiento visual, lo que en última instancia explicaría la inserción de imágenes auto-generadas en la percepción del mundo externo<sup>122</sup>. Nuestros resultados sugieren que en estado de reposo la DMN de pacientes con alucinaciones menores está más interconectada entre sí, y que regiones fundamentales de la DAN han perdido su conectividad intrínseca con esta red. Dado que la conectividad funcional en reposo predice el funcionamiento de las redes durante tareas<sup>173</sup>, estos resultados podrían reflejar un estado de funcionalidad deficiente de la DAN cuando estos pacientes procesan estímulos visuales de la vida diaria. La pérdida de antagonismo entre DMN y DAN podría implicar la activación simultánea de nodos pertenecientes a ambos sistemas operativos durante el procesamiento de estímulos externos y, por tanto, a un sobreuso relativo de la DMN durante tareas perceptivas.

Esta interpretación se ve reforzada por el hecho de los pacientes con EP y alucinaciones menores también presentaron un aumento de conectividad entre CCP y áreas de procesamiento visual (giro occipital medio izquierdo y giro temporal medio posterior bilateral). El giro temporal medio posterior incluye el área V5/MT+, cuya superposición a nuestros hallazgos comprobamos utilizando coordenadas anatómicas previamente descritas<sup>174</sup>. El área V5/MT+ se activa de manera selectiva durante el procesamiento de estímulos móviles, incluso en pacientes con ceguera cortical que preservan esta región<sup>175</sup>. El aumento de conectividad observado en pacientes con alucinaciones menores entre regiones de la DMN y el área V5/MT+ bilateral resulta de gran interés en términos de correlación clínico-anatómica, especialmente teniendo en cuenta la gran prevalencia de alucinaciones de pasaje que había en nuestra muestra. Este hallazgo podría interpretarse como la aparición de una reorganización anómala de redes neuronales que conllevaría una facilitación de señales sinápticas entre regiones responsables de pensamientos autogenerados y de la percepción del movimiento.

Los mismos autores que describieron la teoría de redes atencionales publicaron posteriormente un trabajo mostrando que, durante las percepciones erróneas, los pacientes con EP presentan un acoplamiento funcional entre la DMN y regiones visuales<sup>172</sup>. Además, la frecuencia de percepciones erróneas fue proporcional a la fuerza de conectividad entre ambos sistemas, y al fallo de conectividad de la DAN<sup>172</sup>. Nuestros resultados sugieren que este patrón de conectividad funcional asociado a alucinaciones

visuales en la EP aparece ya desde las fases iniciales del fenómeno, y está presente incluso en estado de reposo.

Por tanto, como primera conclusión de nuestro trabajo, podemos afirmar que las alucinaciones menores en la EP podrían ser un marcador clínico de mayor neurogeneración, siendo los cambios corticales asociados a este fenómeno identificables desde fases muy precoces. Además, las alteraciones estructurales y funcionales encontradas en estos pacientes son similares a las descritas previamente en pacientes con EP y alucinaciones estructuradas. Este hecho y la aparente tendencia a la progresión de alucinaciones menores a estructuradas hacen de este síntoma un potencial marcador de riesgo precoz.

Esto nos conduce necesariamente al planteamiento de qué implicaciones clínicas y cognitivas representan los cambios observados. Por un lado, sabemos que los pacientes con EP y alucinaciones estructuradas presentan un peor rendimiento en tareas visuoperceptivas y visuoespaciales, así como en tareas atencionales y de función ejecutiva<sup>131</sup>. En consecuencia, los pacientes con alucinaciones estructuradas presentan un riesgo importante de desarrollar demencia<sup>131</sup>. A la luz de los resultados presentados que sugieren que alucinaciones menores y estructuradas presentan correlatos neuroanatómicos similares, sería esperable encontrar alteraciones cognitivas asociadas a las alucinaciones menores que potencialmente fueran capaces de predecir un futuro empeoramiento cognitivo. Además, los cambios estructurales encontrados en pacientes con alucinaciones menores implican áreas previamente descritas en pacientes con EP y deterioro cognitivo inicial<sup>163</sup>. Por todo ello, planteamos la hipótesis de que las alucinaciones menores podrían ser relevantes para el pronóstico cognitivo de los pacientes con EP.

En nuestro primer trabajo, la comparación directa de pacientes con y sin alucinaciones menores en estadios medios de la enfermedad mostró rendimientos cognitivos comparables en la escala de cognición global PD-CRS. Adicionalmente, trabajos previos con muestras diferentes pero similares desde el punto de vista clínico-demográfico, muestran que los pacientes con alucinaciones menores no rinden peor cuando se evalúan mediante ésta u otras pruebas de cognición global<sup>47</sup>.

En el segundo trabajo decidimos explorar la progresión longitudinal de diferentes variables cognitivas en estos pacientes desde el inicio de la enfermedad. Nuestros resultados mostraron que, a nivel basal, los pacientes que desarrollan alucinaciones menores en los primeros 5 años de seguimiento no difieren en el rendimiento cognitivo con respecto a aquellos que se mantienen sin sintomatología psicótica. Tras 5 años de seguimiento, los pacientes con alucinaciones menores presentaron una proporción significativamente mayor de empeoramiento cognitivo subjetivo. Esta relación se mantuvo tras corregir por posibles factores de confusión (OR = 5.4). Además, el desarrollo de alucinaciones menores durante el primer año fue un factor de riesgo independiente para el empeoramiento cognitivo subjetivo a los 5 años de seguimiento

(OR=5.9). El empeoramiento cognitivo subjetivo fue definido por el PPMI como “una disminución en la cognición en comparación con sus habilidades pre-mórbidas (es decir, pre-EP)”, que debía tener en cuenta capacidades como la atención, memoria, orientación, habilidades ejecutivas, praxias y lenguaje<sup>176</sup>. La respuesta era dicotómica (sí/no) y podía estar basada en información aportada por el sujeto, el informador y/o estar basada en el juicio del investigador.

Sin embargo, no hubo diferencias en el rendimiento en ninguna de las pruebas neuropsicológicas específicas para cada dominio y, por tanto, no presentaron un mayor riesgo de deterioro cognitivo formal. Es importante aclarar que, si bien los pacientes que desarrollaron alucinaciones menores fueron más frecuentemente clasificados como EP-DCL, el protocolo del PPMI no exige que dicho diagnóstico se base en el resultado de pruebas neuropsicológicas, y por tanto no se cumplieron en todos los casos los criterios establecidos por la MDS Task Force para este diagnóstico<sup>176</sup>.

Recientemente se ha publicado un trabajo que recalca la importancia de las quejas cognitivas subjetivas en la EP<sup>11</sup>. Estos autores vieron que cerca del 50% de pacientes con EP en estadios iniciales-intermedios presentan quejas cognitivas subjetivas, a pesar de presentar una exploración neuropsicológica normal. A los 5 años de seguimiento, estos pacientes presentaron un mayor declive en cognición global (Mattis Dementia Rating Scale), en velocidad de procesamiento (Symbol Digit Modalities Test), y función ejecutiva (Trail Making Test parte B), con un hazard ratio = 2.61 de desarrollar deterioro cognitivo<sup>11</sup>. Esto implica que las quejas cognitivas subjetivas son relevantes para predecir el desarrollo de deterioro cognitivo y subraya las limitaciones inherentes a la exploración neuropsicológica.

Como últimas conclusiones de esta tesis podemos afirmar, gracias a la consistencia entre diferentes estudios, que los pacientes con alucinaciones menores no presentan un peor rendimiento cognitivo cuando son explorados mediante pruebas habitualmente utilizadas en la práctica clínica y en investigación. Sin embargo, los cambios estructurales y funcionales asociados a este síntoma, así como la percepción subjetiva de deterioro cognitivo en la clínica, resulta altamente sugestivo de que son necesarias herramientas más sensibles para la detección de alteraciones cognitivas en estos pacientes.

Existen varias limitaciones en el presente trabajo, algunas de las cuales se han especificado en los artículos correspondientes. Es importante remarcar que, si bien nuestros hallazgos en neuroimagen estructural y funcional son muy similares a los previamente descritos en alucinaciones estructuradas, no se realizó una comparación directa entre síntomas psicóticos de diferente severidad. El paralelismo defendido se basa en publicaciones previas y, por tanto, debería ser confirmado en estudios comparativos directos. Una limitación importante del estudio longitudinal realizado con la cohorte del PPMI es que este proyecto carece de una metodología específicamente dirigida al estudio de psicosis. En este sentido, la clasificación fue realizada en base a

una única pregunta dirigida a explorar síntomas presentes en la semana anterior a la visita, y esto podría haber conllevado un sesgo de selección de casos con sintomatología más florida y frecuente. Carecemos de estudios longitudinales específicamente dirigidos a explorar la historia natural de la psicosis en la EP en todo su espectro sintomático. En cuanto al estudio de los cambios cognitivos asociados a las alucinaciones menores, consideramos que sería necesario ampliar esta investigación mediante el uso de tareas adicionales. A la luz de los hallazgos en neuroimagen, sería esperable que tareas específicamente diseñadas para detectar alteraciones iniciales en determinados dominios como el visuoperceptivo/visuoespacial o la atención visual, fueran capaces de demostrar una alteración diferencial en estos pacientes. Si la caracterización de un perfil cognitivo específico y la presencia de alucinaciones menores permitirá predecir el futuro desarrollo de un deterioro cognitivo y/o psicosis grave, que a su vez permita identificar de manera precoz a pacientes de riesgo, todavía queda por dilucidar.

A nivel conceptual, una cuestión que queda por resolver es por qué se produce una alteración de redes atencionales en ausencia de atrofia significativa de las estructuras fundamentales que las componen. Los cambios atróficos, en cambio, se producen mayoritariamente en regiones de procesamiento sensorial y de la DMN. Una posible explicación sería la afectación de regiones de conectividad intermedia o transicional entre redes, como el giro angular, el precuneus, o el córtex cingulado posterior, aunque en nuestro trabajo no conseguimos demostrar una relación directa entre los cambios de conectividad y de volumen de materia gris. Dado que la dopamina regula el acoplamiento entre VAN y DMN en reposo, al mismo tiempo que activa la DAN en tareas atencionales<sup>72,177</sup>, una explicación adicional sería que la disfunción dopaminérgica en estos pacientes conllevara una alteración en la regulación interna entre las redes atencionales y la DMN. Además, se ha relacionado la dosis de medicación dopaminérgica con una mayor activación de la VAN en pacientes con psicosis, sin efecto aparente en pacientes sin alucinaciones<sup>178</sup>. Esta perspectiva podría, al menos potencialmente, conciliar la relación existente entre alucinaciones y la medicación dopaminérgica.

No obstante, nuestro trabajo no estaba diseñado para capturar el papel de los neurotransmisores en la fenomenología alucinatoria. Hacen falta trabajos especialmente dirigidos al estudio mediante biomarcadores específicos para poder dar respuesta a estas cuestiones.

## 7. CONCLUSIONES

### **1. Las alucinaciones menores asociadas a la enfermedad de Parkinson podrían ser un marcador clínico precoz de mayor neurodegeneración.**

Las alucinaciones menores en la EP se asocian a una mayor atrofia de áreas de procesamiento visuoperceptivo y de áreas fundamentales de la red neuronal por defecto. Estos cambios atróficos son detectables desde estadios iniciales, incluso en el momento del diagnóstico. Además, los cambios atróficos longitudinales durante los primeros años de seguimiento son más marcados en aquellos pacientes que desarrollarán alucinaciones menores. Por último, estos pacientes muestran niveles plasmáticos más elevados de la proteína de cadena ligera de los neurofilamentos, cuyos niveles correlacionaron significativamente con menores valores de anisotropía fraccional en uno de los principales tractos asociativos occipito-temporales.

### **2. Los correlatos estructurales y funcionales asociados a las alucinaciones menores en la enfermedad de Parkinson son similares a los previamente descritos para alucinaciones estructuradas.**

Las alucinaciones menores en la EP se asociaron a cambios de conectividad intra-red de la DMN, así como a una anticorrelación reducida de esta red con la task-positive network, y un aumento aberrante de conectividad entre la DMN y áreas de procesamiento visual. Este patrón de conectividad alterada, así como los cambios estructurales expuestos anteriormente, se han asociado a alucinaciones estructuradas en la EP y han servido de base para la hipótesis más recientemente propuesta en psicosis asociada a la EP. Esto convierte a las alucinaciones menores en un potencial marcador de riesgo de desarrollo de fenómenos psicóticos más graves.

### **3. El desarrollo de alucinaciones menores en la enfermedad de Parkinson se asocia a un mayor riesgo de empeoramiento cognitivo subjetivo.**

Si bien los pacientes con EP y alucinaciones menores no presentan un peor rendimiento cognitivo cuando son explorados mediante pruebas habitualmente utilizadas en la práctica clínica y en investigación, existe una percepción subjetiva en estos sujetos de empeoramiento cognitivo a medio plazo. El empeoramiento cognitivo subjetivo se ha asociado al posterior desarrollo de deterioro cognitivo en la EP, y el desarrollo precoz de alucinaciones menores parece un factor predictivo independiente de este fenómeno. Esto pone de manifiesto las limitaciones de las pruebas neuropsicológicas en las fases más iniciales del deterioro cognitivo en la EP.

## 8. LÍNEAS DE FUTURO

En estos momentos estamos desarrollando un estudio longitudinal en una amplia cohorte de pacientes con enfermedad de Parkinson enfocado a responder a dos de las cuestiones más relevantes que se derivan de nuestro trabajo.

En primer lugar, conocer si las alucinaciones menores son capaces de predecir el desarrollo de fenómenos psicóticos de mayor gravedad, o si existe un perfil clínico determinado definido a través de la caracterización pormenorizada de las alucinaciones menores (frecuencia, duración, complejidad, etc), que sea capaz de detectar a los pacientes a riesgo. Si esto fuera posible, el siguiente paso lógico sería plantear un estudio enfocado a analizar si el tratamiento precoz en estos pacientes podría retrasar o reducir la evolución a alucinaciones de mayor gravedad, donde los tratamientos actuales presentan limitaciones evidentes.

Este proyecto se está llevando a cabo gracias a la obtención de una beca FIS (PI18/01717) del Instituto de Salud Carlos III, adherida al Fondo Europeo de Desarrollo Regional y al Ministerio de Economía, Industria y Competitividad. A nivel instrumental, estamos desarrollando una escala cualitativa y cuantitativa que incluye todo el espectro de síntomas psicóticos en la enfermedad de Parkinson, y recoge información específica y detallada de cada uno de estos fenómenos. Esta escala se está desarrollando en colaboración con el Laboratory of Cognitive Neuroscience de Ginebra, y está enfocada para su aplicación en investigación biomédica.

En segundo lugar, querríamos establecer el papel predictor de las alucinaciones menores sobre el desarrollo de deterioro cognitivo y demencia. Por este motivo, hemos incluido en nuestro seguimiento longitudinal exploraciones neuropsicológicas seriadas que permitan monitorizar los cambios cognitivos asociados a la presencia de alucinaciones menores y su eventual progresión a alucinaciones estructuradas. Asimismo, este trabajo incluye exploraciones de neuroimagen y neurofisiológicas con el fin de detectar cambios subyacentes a la progresión clínica de síntomas psicóticos y cognitivos en la enfermedad de Parkinson.

Por último, y con el fin de seguir profundizando en la fisiopatología de las alucinaciones menores, aplicaremos técnicas de robótica y realidad virtual gracias a dispositivos y software diseñados en el Laboratory of Cognitive Neuroscience de Ginebra, con el fin de conocer si la inducción de experiencias de disociación somatosensorial es capaz de reproducir experiencias alucinatorias que sirvan como modelo experimental para seguir ahondando en la neurobiología de estos síntomas.

Todos estos proyectos cuentan con financiación y con la aprobación correspondiente del Comité de Ética, y se encuentran en desarrollo actualmente. Esperamos que el fruto de los mismos abra nuevos interrogantes que conduzcan al planteamiento de nuevos

trabajos de investigación que permitan seguir profundizando en el conocimiento de estos fenómenos y que, en última instancia, se traduzcan en un cambio de paradigma del manejo clínico de estos pacientes.

Mi intención personal es desarrollar un proyecto clínico y de investigación centrado en los síntomas neuropsiquiátricos de la enfermedad de Parkinson y otros parkinsonismos, para establecer un seguimiento estrecho y multidisciplinar donde Neurología, Neuropsicología, Psiquiatría y Neurorrehabilitación aborden el manejo de estos pacientes de manera conjunta. Para la consecución de este proyecto, planificamos la solicitud de una beca Juan Rodés del Instituto de Salud Carlos III en la próxima convocatoria AES 2021.

## 9. BIBLIOGRAFÍA

1. Obeso JA, Rodriguez-oroz MC, Stamelou M, Bhatia KP, Burn DJ. Movement disorders. The expanding universe of disorders of the basal ganglia. *Lancet*. 2014;6736(13). Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62418-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62418-6)
2. Campenhausen S Von, Bornschein B, Wick R, Bo K, Sampaio C, Poewe W, et al. Prevalence and incidence of Parkinson's disease in Europe B. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2005;15:473–90.
3. Nussbaum RL, Ellis CE. Alzheimer's Disease and Parkinson's Disease. *N Engl J Med*. 2003 Apr 3;348(14):1356-64. doi: 10.1056/NEJM2003ra020003.
4. Lees AJ. Fourteen-year final report of the randomized PDRG-UK trial comparing three initial treatments in PD. *Neurology*. 2008 Aug 12;71(7):474-80. doi: 10.1212/01.wnl.0000310812.43352.66.
5. Reeve A, Simcox E, Turnbull D. Ageing and Parkinson's disease : Why is advancing age the biggest risk factor ? *Ageing Res Rev*. 2014;14:19–30. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.arr.2014.01.004>
6. Samii A, Nutt JG, Ransom BR. Parkinson ' s disease. *Lancet*. 2004 May 29;363(9423):1783-93. doi: 10.1016/S0140-6736(04)16305-8..
7. Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2015;30(12):1591–601.
8. Barone P, Erro R, Picillo M. Quality of Life and Nonmotor Symptoms in Parkinson's Disease. 1st ed. Vol. 133, *Nonmotor Parkinson's: The Hidden Face*. Elsevier Inc.; 2017. 499–516 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/bs.irm.2017.05.023>
9. Erro R, Santangelo G, Barone P, Picillo M, Amboni M, Longo K, et al. Do subjective memory complaints herald the Onset of Mild Cognitive Impairment. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2014 Dec;27(4):276-81. doi: 10.1177/0891988714532015.
10. Jessen F, Amariglio RE, van Boxtel M, Breteler M, Ceccaldi M, Chételat G, et al. A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2014 Nov;10(6):844–52.
11. Purri R, Brennan L, Rick J, Xie SX, Deck BL, Chahine LM, et al. Subjective Cognitive Complaint in Parkinson ' s Disease Patients with Normal Cognition : Canary in the Coal Mine ? *Mov Disord*. 2020 Sep;35(9):1618-1625. doi: 10.1002/mds.28115.
12. Muslimovic D, Post B, Speelman JD, Schmand B. Cognitive profile of patients with newly diagnosed Parkinson disease. *Neurology*. 2005 Oct 25;65(8):1239-45. doi: 10.1212/01.wnl.0000180516.69442.95..
13. Leigh PN, Summers BA, Marsden CD, Quinn NP, Lange KW, Robbins TW. Fronto-striatal cognitive deficits at different stages of Parkinson's disease. *Brain*. 1992 Dec;115 ( Pt 6):1727-51. doi: 10.1093/brain/115.6.1727
14. Roberts AC, Sahakian BJ, Evenden JL. Impaired extra-dimensional shift performance in medicated and unmedicated Parkinson's disease : evidence for a specific attentional dysfunction. *Neuropsychologia*. 1989;27:1329–43.
15. Cash R, Dennis T, L'Heureux R, Raisman R, Javoy-Agid F, Scatton B. Parkinson's disease and dementia: norepinephrine and dopamine in locus ceruleus. *Neurology*. 1987 Jan;37(1):42–6.
16. Lange KW, Robbins TW, Marsden CD, James M, Owen AM, Paup GM. L-Dopa

- withdrawal in Parkinson's disease selectively impairs cognitive performance in tests sensitive to frontal lobe dysfunction. *Psychopharmacology* 1992;394–404.
17. Dubois B, Ruberg M, Javoy-agid F, Ploska A, Agid Y. A Subcortico-Cortical Cholinergic System is Affected in Parkinson's Disease. *Brain Res.* 1983;288:213–8.
  18. Williams-Gray CH, Foltynie T, Brayne CEG, Robbins TW, Barker R a. Evolution of cognitive dysfunction in an incident Parkinson's disease cohort. *Brain.* 2007;130(7):1787–98.
  19. Kehagia AA, Barker A, Robbins TW. Cognitive Impairment in Parkinson ' s Disease : The Dual Syndrome Hypothesis. *Neurodegener Dis.* 2013;11(2):79-92. doi: 10.1159/000341998
  20. Dag Aarsland; Kjeld Andersen; Jan Petter Larsen; et al. The Rate of Cognitive Decline in Parkinson Disease. *Arch Neurol.* 2004;61(12):1906-1911. doi:10.1001/archneur.61.12.1906.
  21. Kempster PA, Sullivan SSO, Holton JL, Revesz T, Lees AJ. Relationships between age and late progression of Parkinson's disease : a clinico-pathological study. *Brain.* 2010 Jun;133(Pt 6):1755-62. doi: 10.1093/brain/awq059.
  22. Aarsland D, Zaccai J, Brayne C. A Systematic Review of Prevalence Studies of Dementia in Parkinson's Disease. *Mov Disord.* 2005;20(10):1255–63.
  23. Hely MA, Reid WGJ, Adena MA, Halliday GM, Morris JGL. The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: The inevitability of dementia at 20 years. *Mov Disord.* 2008;23(6):837–44. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/mds.21956>
  24. Pedersen KF, Larsen JP, Tysnes OB, Alves G. Prognosis of Mild Cognitive Impairment in Early Parkinson Disease: the Norwegian ParkWest study. *JAMA Neurol.* 2013 May;70(5):580-6.
  25. Braak H, Del K, Rüb U, Vos RAI De, Jansen ENH, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging.* Mar-Apr 2003;24(2):197-211. doi: 10.1016/s0197-4580(02)00065-9.
  26. Galvan A, Devergnas A, Wichmann T. Alterations in neuronal activity in basal ganglia-thalamocortical circuits in the parkinsonian state. *Front Neuroanat.* 2015;9(February):1–21.
  27. Zeighami Y, Ulla M, Iturria-medina Y, Dadar M, Zhang Y, Larcher KM, et al. Network structure of brain atrophy in de novo Parkinson's disease. *Elife.* 2015 Sep 7;4:e08440. doi: 10.7554/eLife.08440
  28. Luchicchi A, Bloem B, Viaña JNM, Mansvelter HD, Role LW. Illuminating the role of cholinergic signaling in circuits of attention and emotionally salient behaviors. *Front. Synaptic Neurosci.* 2014;6(October):1–10.
  29. Wilson H, Schulz J, Pagano G, Ferna JA. Nucleus basalis of Meynert degeneration precedes and predicts cognitive impairment in Parkinson's disease. *Brain* 2018;(March):1–16.
  30. Pinto L, Goard MJ, Estandian D, Xu Fast modulation of visual perception by basal forebrain cholinergic neurons. *Nat Neurosci.* 2013 Dec;16(12):1857-1863. doi: 10.1038/nn.3552
  31. Nahimi A, Sommerauer M, Kinnerup MB, Østergaard K, Wintherdahl M, Jacobsen J, et al. Noradrenergic Deficits in Parkinson Disease Imaged with 11 C-MeNER. *J Nucl Med.* 2018 Apr;59(4):659-664. doi:10.2967/jnumed.117.190975.
  32. Emre M. Dementia associated with Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2003 Apr;2(4):229-37. doi: 10.1016/s1474-4422(03)00351-x.
  33. Ballard C, Ziabreva I, Perry R, Larsen JP, Brien JO, Mckeith I, et al. Differences

- in neuropathologic characteristics across the Lewy body dementia spectrum. *Neurology*. 2006 Dec 12;67(11):1931-4
34. Jellinger KA, Seppi K, Wenning GK, Poewe W. Impact of coexistent Alzheimer pathology on the natural history of Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna)*. 2002 Mar;109(3):329-39. doi: 10.1007/s007020200027.
  35. Mattila PM, Røyttä M, Torikka H, Dickson DW, Rinne JO. Cortical Lewy bodies and Alzheimer-type changes in patients with Parkinson's disease. *Acta Neuropathol*. 1998 Jun;95(6):576–82.
  36. Compta Y, Parkkinen L, Sullivan SSO, Vandrovcova J, Holton JL, Collins C, et al. Lewy- and Alzheimer-type pathologies in Parkinson's disease dementia : which is more important ? *Brain*. 2011 May;134(Pt 5):1493-1505. doi: 10.1093/brain/awr031.
  37. Harding AJ, Halliday GM. Cortical Lewy body pathology in the diagnosis of dementia. *Acta Neuropathol*. 2001 Oct;102(4):355–63.
  38. Harding AJ, Broe GA, Halliday GM. Visual hallucinations in Lewy body disease relate to Lewy bodies in the temporal lobe. *Brain*. 2002;125(2):391–403.
  39. Toledo JB, Gopal P, Raible K, Irwin DJ, Sedor S, Watts K, et al. Pathological  $\alpha$ -synuclein Distribution in Subjects with Coincident Alzheimer's and Lewy Body Pathology. *Acta Neuropathol*. 2017;131(3):393–409.
  40. Lojo A, Garcı FJ, Huertas I, Jesu S, Bernal-bernal I, Bonilla-toribio M, et al. Genetic factors influencing frontostriatal dysfunction and the development of dementia in Parkinson's disease. *PLoS One*. 2017 Apr 11;12(4):e0175560. doi: 10.1371/journal.pone.0175560.
  41. Glatt SL, Hubble JP, Lyons K, Paolo A, Tröster AI, Hassanein RE, et al. Risk factors for dementia in Parkinson's disease: effect of education. *Neuroepidemiology*. 1996;15(1):20–5.
  42. Xu Y, Yang J, Shang H. Meta-analysis of risk factors for Parkinson's disease dementia. *Transl Neurodegener*. 2016;1–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s40035-016-0058-0>
  43. Anang JBM, Bertrand J, Romenets SR, Latreille V, Panisset M, Montplaisir J, et al. Predictors of dementia in Parkinson disease A prospective cohort study. *Neurology*. 2014 Sep 30;83(14):1253-60. doi: 10.1212/WNL.0000000000000842.
  44. Williams-Gray CH, Evans JR, Goris A, Foltynie T, Ban M, Robbins TW, et al. The distinct cognitive syndromes of Parkinson's disease: 5 year follow-up of the CamPaIGN cohort. *Brain*. 2009;132(11):2958–69. Available from: <http://www.brain.oxfordjournals.org/cgi/doi/10.1093/brain/awp245>
  45. Park HK, Kim JS, Im KC, Kim MJ, Lee J, Lee MC, et al. Visual Hallucinations and Cognitive Impairment in Parkinson's Disease. *Can J Neurol Sci*. 2013 Sep;40(5):657-62. doi: 10.1017/s0317167100014888.
  46. Ffytche DH, Creese B, Politis M, Chaudhuri KR, Weintraub D, Ballard C, et al. The psychosis spectrum in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol*. 2017;13(2):81–95. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrneurol.2016.200>
  47. Llebaria G, Pagonabarraga J, Martínez-Corral M, García-Sánchez C, Pascual-Sedano B, Gironell A, et al. Neuropsychological correlates of mild to severe hallucinations in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2010;25(16):2785–91.
  48. Parnetti L, Gaetani L, Eusebi P, Paciotti S, Hansson O, El-agnaf O, et al. Review CSF and blood biomarkers for Parkinson's disease. *Lancet Neurol*. 2019 Jun;18(6):573-586. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30024-9.
  49. Dominic H, Pereira JB, Ballard C, Chaudhuri KR, Weintraub D, Aarsland D.

- Risk factors for early psychosis in PD : insights from the Parkinson's Progression Markers Initiative. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017 Apr;88(4):325-331. doi: 10.1136/jnnp-2016-314832.
50. A Brück, T Kurki, V Kaasinen, T Vahlberg, J O Rinne. Hippocampal and prefrontal atrophy in patients with early non-demented Parkinson's disease is related to cognitive impairment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004 Oct;75(10):1467-9. doi: 10.1136/jnnp.2003.031237.
  51. Burton EJ, Mckeith IG, Burn DJ, Williams ED, Brien JTO. Cerebral atrophy in Parkinson ' s disease with and without dementia : a comparison with Alzheimer ' s disease , dementia with Lewy bodies and controls. *Brain*. 2004 Apr;127(Pt 4):791-800. doi: 10.1093/brain/awh088.
  52. Washimi Y, Arahata Y, Kachi T. Cerebral atrophy and its relation to cognitive impairment in Parkinson disease. *Neurology* . 2005 Jan 25;64(2):224-9. doi: 10.1212/01.WNL.0000149510.41793.50.
  53. Lanskey JH, Mccolgan P, Schrag AE, Acosta-cabronero J, Rees G, Morris HR, et al. Can neuroimaging predict dementia in Parkinson ' s disease ? Radionuclide imaging Metabolic activity. *Brain*. 2018 Sep 1;141(9):2545-2560. doi: 10.1093/brain/awy211.
  54. Pagonabarraga J, Corcuera-solano I, Vives-gilabert Y, Llebaria G, Garcı C. Pattern of Regional Cortical Thinning Associated with Cognitive Deterioration in Parkinson ' s Disease. *PLoS One*. 2013;8(1):e54980. doi: 10.1371/journal.pone.0054980.
  55. Segura B, Baggio HC, Marti MJ, Valldeoriola F, Compta Y, Garcia-Diaz AI, et al. Cortical thinning associated with mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2014 Oct;29(12):1495–503.
  56. Pereira JB, Weintraub D, Lebedev A. Initial cognitive decline is associated with cortical thinning in early Parkinson disease. *Neurology*. 2014 Jun 3;82(22):2017-25. doi: 10.1212/WNL.0000000000000483..
  57. Weintraub D, Dietz N, Duda JE, Wolk DA, Doshi J, Xie SX, et al. Alzheimer's disease pattern of brain atrophy predicts cognitive decline in Parkinson's disease. *Brain*. 2012 Jan;135(Pt 1):170-80. doi: 10.1093/brain/awr277.
  58. Mak E, Su L, Williams GB, Firbank MJ, Lawson RA, Yarnall AJ, et al. Baseline and longitudinal grey matter changes in newly diagnosed Parkinson's disease : ICICLE-PD study. *Brain*. 2015;2974–86.
  59. Gasca-Salas C, Clavero P, García-García D, Obeso JA, Rodríguez-Oroz MC. Significance of visual hallucinations and cerebral hypometabolism in the risk of dementia in Parkinson's disease patients with mild cognitive impairment. *Hum Brain Mapp*. 2016;37(3):968–77.
  60. Mt P, Picillo M, Santangelo G, Longo K, Moccia M. Cognitive performances and DAT imaging in early Parkinson ' s disease with mild cognitive impairment : a preliminary study. *Acta Neurol Scand*. 2015 May;131(5):275-81. doi: 10.1111/ane.12365
  61. Christopher L, Marras C, Duff-canning S, Koshimori Y, Chen R, Boileau I, et al. Combined insular and striatal dopamine dysfunction are associated with executive deficits in Parkinson ' s disease with mild cognitive impairment. *Brain*. 2014 Feb;137(Pt 2):565-75. doi: 10.1093/brain/awt337.
  62. Shimada H, Hirano S, Shinotoh H, Aotsuka A, Sato K, Tanaka N, et al. Mapping of brain acetylcholinesterase alterations in Lewy body disease by PET. *Neurology*. 2009 Jul;73(4):273–8.
  63. Klein JC, Eggers C, Kalbe E, Weisenbach S, Hohmann C, Vollmar S, et al.

- Neurotransmitter changes in dementia with Lewy bodies and Parkinson disease dementia in vivo. *Neurology*. 2010 Mar;74(11):885–92.
64. S. vander Zee, J. Boertien, M. Gerritsen, J. Spikman, T. van Laar. Early cognitive impairment is associated with specific regional cholinergic denervation in Parkinson's disease [abstract]. *Mov Disord*. 2020; 35 (suppl 1).
  65. Baggio H, Segura B, Sala-Llonch R, Marti MJ, Valldeoriola F, Compta Y, Tolosa E, Junqué C. Cognitive Impairment and Resting-State Network Connectivity in Parkinson's Disease. *Hum Brain Mapp*. 2015 Jan;36(1):199-212. doi: 10.1002/hbm.22622.
  66. Tessitore A, Esposito F, Vitale C, Santangelo G, Amboni M, Russo A, et al. Default-mode network connectivity in cognitively unimpaired patients with Parkinson disease. *Neurology*. 2012;79(23):2226–32.
  67. Yao N, Shek-Kwan Chang R, Cheung C, Pang S, Lau KK, Suckling J, et al. The default mode network is disrupted in parkinson's disease with visual hallucinations. *Hum Brain Mapp*. 2014;35(11):5658–66.
  68. Putcha D, Ross RS, Cronin-golomb A, Janes AC, Stern CE. Clinical Altered intrinsic functional coupling between core neurocognitive networks in Parkinson's disease. *Neuroimage Clin*. 2015 Jan 27;7:449-55. doi: 10.1016/j.nicl.2015.01.012
  69. Seeley WW, Menon V, Schatzberg AF, Keller J, Glover GH, Kenna H, et al. Dissociable Intrinsic Connectivity Networks for Salience Processing and Executive Control. *J Neurosci*. 2007;27(9):2349–56.
  70. Aracil-bolaños I, Sampedro F, Marín-lahoz J, Horta-barba A, Martínez-horta S, Botí M, et al. A divergent breakdown of neurocognitive networks in Parkinson's Disease mild cognitive impairment. *Hum Brain Mapp*. 2019;(March):3233–42.
  71. Baggio HC, Segura B, Sala-Llonch R, Marti MJ, Valldeoriola F, Compta Y, et al. Cognitive impairment and resting-state network connectivity in Parkinson's disease. *Hum Brain Mapp*. 2015;36(1):199–212.
  72. Dang LC, O'Neil JP, Jagust WJ. Dopamine Supports Coupling of Attention-Related Networks. *J Neurosci*. 2012;32(28):9582–7.
  73. Biundo R, Weis L, Antonini A. Cognitive decline in Parkinson's disease : the complex picture. *NPJ Parkinsons Dis*. 2016 Sep 1;2:16018. doi: 10.1038/npjparkd.2016.18..
  74. Garcia-garcia D, Clavero P, Gasca C, Lamet I, Arbizu J, Gonzalez-Redondo R, et al. Posterior parietooccipital hypometabolism may differentiate mild cognitive impairment from dementia in Parkinson's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2012 Nov;39(11):1767-77. doi: 10.1007/s00259-012-2198-5..
  75. Firbank MJ, Yarnall AJ, Lawson RA, Duncan GW, Khoo TK, Petrides GS, et al. Cerebral glucose metabolism and cognition in newly diagnosed Parkinson's disease : ICICLE-PD study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017 Apr;88(4):310-316. doi: 10.1136/jnnp-2016-313918.
  76. Fenelon BG. Psychosis in Parkinson's Disease : Phenomenology , Frequency , Risk Factors , and Current Understanding of Pathophysiologic Mechanisms. *CNS Spectr*. 2008 Mar;13(3 Suppl 4):18-25. doi: 10.1017/s1092852900017284..
  77. American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.)*. Washington, DC: Author.
  78. Pérez-Pérez J, Pagonabarraga J, Fernández-Bobadilla R, Kulisevsky J. “ String Hallucinations ” : Multimodal Tactile and Visual Hallucinations in Parkinson's Disease. *Mov Disord Clin Pract*. 2015 Nov 23;3(2):180-183. doi: 10.1002/mdc3.12252

79. Goetz CG, Fan W, Leurgans S, Bernard B, Stebbins GT. The malignant course of “benign hallucinations” in parkinson disease. *Arch Neurol*. 2006;63(5):713–6.
80. Pagonabarraga J, Llebaria G, García-Sánchez C, Pascual-Sedano B, Gironell A, Kulisevsky J. A prospective study of delusional misidentification syndromes in Parkinson’s disease with dementia. *Mov Disord*. 2008;23(3):443–8.
81. Chou KL, Messing S, Oakes D, Feldman PD, Breier A, Friedman JH. Drug-induced psychosis in Parkinson disease: phenomenology and correlations among psychosis rating instruments. *Clin Neuropharmacol*. 2005;28(5):215–9.
82. Fénelon G. Hallucinations in Parkinson’s disease: Prevalence, phenomenology and risk factors. *Brain*. 2000;123(4):733–45. Available from: <https://academic.oup.com/brain/article-lookup/doi/10.1093/brain/123.4.733>
83. Badcock JC, Larøi F. Hallucinations in Healthy Older Adults : An Overview of the Literature and Perspectives for Future. *Front Psychol*. 2017;8(July):1–14.
84. Pagonabarraga J, Martínez-Horta S, Fernández de Bobadilla R, Pérez J, Ribosa-Nogué R, Marín J, et al. Minor hallucinations occur in drug-naive Parkinson’s disease patients, even from the premotor phase. *Mov Disord*. 2016;31(1):45–52.
85. Ravina B, Marder K, Fernandez HH, Friedman JH, McDonald W, Murphy D, et al. Diagnostic criteria for psychosis in Parkinson’s disease: Report of an NINDS, NIMH Work Group. *Mov Disord*. 2007;22(8):1061–8.
86. Fénelon G, Soulas T, Zenasni F, De Langavant LC. The changing face of Parkinson’s disease-associated psychosis: A cross-sectional study based on the new NINDS-NIMH criteria. *Mov Disord*. 2010 Apr 30;25(6):763-6. doi: 10.1002/mds.22839.
87. Diederich NJ, Fénelon G, Stebbins G, Goetz CG. Hallucinations in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol*. 2009;5(6):331–42. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrneurol.2009.62>
88. Archibald NK, Clarke MP, Mosimann UP, Burn DJ. Visual symptoms in Parkinson’s disease and Parkinson’s disease dementia. *Mov Disord*. 2011;26(13):2387–95.
89. Wood RA, Hopkins SA, Moodley KK, Chan D, Gonzalez-billault C. Fifty Percent Prevalence of extracampine hallucinations in Parkinson’s Disease Patients. *Front Neurol*. 2015 Dec 21;6:263. doi: 10.3389/fneur.2015.00263
90. Fernandez HH, Aarsland D, Fe G, Friedman JH, Marsh L, Tro AI, et al. Scales to Assess Psychosis in Parkinson’s Disease : Critique and Recommendations. *Mov Disord*. 2008;23(4):484–500.
91. Goetz CG, Stebbins GT, Ouyang B. Visual Plus Nonvisual Hallucinations in Parkinson ’ s Disease : Development and Evolution over 10 Years. *Mov Disord*. 2011;26(12):2196–200.
92. Klein C, Pulkowski U, Vieregge P. A study of visual hallucinations in patients with Parkinson’s disease. *J Neurol*. 1997 Jun;244(6):371-7. doi: 10.1007/s004150050104.
93. Merims D, Shabtai H, Korczyn AD, Peretz C. Antiparkinsonian medication is not a risk factor for the development of hallucinations in Parkinson’s disease. *J Neural Transm (Vienna)*. 2004 Oct;111(10-11):1447-53. doi: 10.1007/s00702-004-0209-9..
94. Uc EY, Mcdermott MP, Marder KS, Anderson SW, Litvan I, Growdon JC. Incidence of and risk factors for cognitive impairment in an early Parkinson disease clinical trial cohort. *Neurology*. 2009 Nov 3;73(18):1469-77. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181bf992f.
95. Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Lolk A. Prevalence and Characteristics of

- Dementia in Parkinson Disease. *Arch Neurol*. 2003;60(3):387. Available from: <http://archneur.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archneur.60.3.387>
96. Oka H, Yoshioka M, Onouchi K, Morita M, Mochio S, Suzuki M, et al. Impaired cardiovascular autonomic function in Parkinson's disease with visual hallucinations. *Mov Disord*. 2007 Jul;22(10):1510–4.
  97. Lenka A, Hegde S, Jhunjhunwala KR, Pal PK. Interactions of visual hallucinations, rapid eye movement sleep behavior disorder and cognitive impairment in Parkinson's disease: A review. *Park Relat Disord*. 2016;22:1–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.parkreldis.2015.11.018>
  98. Murray PS, Kumar S, Demichele-Sweet MAA, Sweet RA. Psychosis in Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry*. 2014 Apr;75(7):542–52.
  99. Papapetropoulos S, Farrer MJ, Stone JT, Milkovic NM, Ross OA, Calvo L, et al. Phenotypic associations of tau and ApoE in Parkinson's disease. *Neurosci Lett*. 2007 Mar 6;414(2):141–4. doi: 10.1016/j.neulet.2006.12.008.
  100. Silva MF, Faria P, Regateiro FS, Forjaz V, Januário C, Freire A, et al. Independent patterns of damage within magno-, parvo- and koniocellular pathways in Parkinson's disease. *Brain*. 2005 Oct;128(Pt 10):2260–71.
  101. Diederich NJ, Raman R, Leurgans S, Goetz CG. Progressive worsening of spatial and chromatic processing deficits in Parkinson disease. *Arch Neurol*. 2002 Aug;59(8):1249–52.
  102. Harnois C, Di Paolo T. Decreased dopamine in the retinas of patients with Parkinson's disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1990 Nov;31(11):2473–5.
  103. Beach TG, Carew J, Serrano G, Adler CH, Shill HA, Sue LI, et al. Phosphorylated  $\alpha$ -synuclein-immunoreactive retinal neuronal elements in Parkinson's disease subjects. *Neurosci Lett*. 2014 Jun;571:34–8.
  104. Pieri V, Diederich NJ, Raman R, Goetz CG. Decreased color discrimination and contrast sensitivity in Parkinson's disease. *J Neurol Sci*. 2000;172(1):7–11.
  105. Weil RS, Schrag AE, Warren JD, Crutch SJ, Lees AJ, Morris HR. Visual dysfunction in Parkinson's disease. *Brain*. 2016;139(11):2827–43.
  106. Watanabe H, Senda J, Kato S, Ito M, Atsuta N, Hara K, et al. Cortical and subcortical brain atrophy in Parkinson's disease with visual hallucination. *Mov Disord*. 2013;28(12):1732–6.
  107. Ramírez-Ruiz B, Martí M-J, Tolosa E, Giménez M, Bargalló N, Valldeoriola F, et al. Cerebral atrophy in Parkinson's disease patients with visual hallucinations. *Eur J Neurol*. 2007;14(7):750–6. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1468-1331.2007.01768.x>
  108. Goldman JG, Stebbins GT, Dinh V, Bernard B, Merkitch D, Detoledo-Morrell L, et al. Visuoperceptive region atrophy independent of cognitive status in patients with Parkinson's disease with hallucinations. *Brain*. 2014;137(3):849–59.
  109. Shin S, Lee JE, Hong JY, Sunwoo MK, Sohn YH, Lee PH. Neuroanatomical substrates of visual hallucinations in patients with non-demented Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012;83(12):1155–61.
  110. Boecker H, Ceballos-baumann AO, Volk D, Conrad B. Metabolic Alterations in Patients With Parkinson Disease and Visual Hallucinations. *Arch Neurol*. 2007 Jul;64(7):984–8. doi: 10.1001/archneur.64.7.984.
  111. Matsui H, Nishinaka K, Oda M, Hara N, Komatsu K, Kubori T, et al. Hypoperfusion of the visual pathway in parkinsonian patients with visual hallucinations. *Mov Disord*. 2006;21(12):2140–4.
  112. Stebbins GT, Goetz GG, Carrillo MC, Bangen KJ, Turner DA, Glover GH, et al. Altered cortical visual processing in PD with hallucinations: An fMRI study.

- Neurology. 2004;63(8):1409–16.
113. Papapetropoulos S, McCorquodale DS, Gonzalez J, Jean-Gilles L, Mash DC. Cortical and amygdalar Lewy body burden in Parkinson’s disease patients with visual hallucinations. *Park Relat Disord*. 2006;12(4):253–6.
  114. Polanen V Van, Davare M. Neuropsychologia Interactions between dorsal and ventral streams for controlling skilled grasp. *Neuropsychologia*. 2015;(July):1–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2015.07.010>
  115. Ibarretxe-Bilbao N, Ramirez-Ruiz B, Junque C, Marti MJ, Valldeoriola F, Bargallo N, et al. Differential progression of brain atrophy in Parkinson’s disease with and without visual hallucinations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010;81(6):650–7.
  116. Gama RL, Bruin VMS, Távora DGF, Duran FLS, Bittencourt L, Tufik S. Structural brain abnormalities in patients with Parkinson’s disease with visual hallucinations: A comparative voxel-based analysis. *Brain Cogn*. 2014;87(1):97–103. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bandc.2014.03.011>
  117. Nagano-Saito A, Washimi Y, Arahata Y, Iwai K, Kawatsu S, Ito K, et al. Visual hallucination in Parkinson’s disease with FDG PET. *Mov Disord*. 2004;19(7):801–6.
  118. Shine JM, O’Callaghan C, Halliday GM, Lewis SJG. Tricks of the mind: Visual hallucinations as disorders of attention. *Prog Neurobiol*. 2014;116:58–65. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pneurobio.2014.01.004>
  119. Corbetta M, Shulman GL. Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nat Rev Neurosci*. 2002;3(3):201–15.
  120. Fox MD, Snyder AZ, Vincent JL, Corbetta M, Van Essen DC, Raichle ME. From The Cover: The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. *Proc Natl Acad Sci*. 2005;102(27):9673–8. Available from: <http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.0504136102>
  121. Buckner RL, Andrews-Hanna JR, Schacter DL. The brain’s default network: Anatomy, function, and relevance to disease. *Ann N Y Acad Sci*. 2008;1124:1–38.
  122. Shine JM, Halliday GM, Gilat M, Matar E, Bolitho SJ, Carlos M, et al. The role of dysfunctional attentional control networks in visual misperceptions in Parkinson’s disease. *Hum Brain Mapp*. 2014;35(5):2206–19.
  123. Franciotti R, Falasca NW, Bonanni L, Anzellotti F, Maruotti V, Comani S, et al. Default network is not hypoactive in dementia with fluctuating cognition: An Alzheimer disease/dementia with Lewy bodies comparison. *Neurobiol Aging*. 2013;34(4):1148–58. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2012.09.015>
  124. Levine DN, Finklestein S. Delayed psychosis after right temporoparietal stroke or trauma: relation to epilepsy. *Neurology*. 1982 Mar;32(3):267–73.
  125. Ffytche DH, Howard RJ. The perceptual consequences of visual loss: “positive” pathologies of vision. *Brain*. 1999 Jul;122 ( Pt 7):1247–60.
  126. Daniel C, Mason OJ. Predicting psychotic-like experiences during sensory deprivation. *Biomed Res Int*. 2015;2015:439379.
  127. Collerton D, Perry E, McKeith I. Why people see things that are not there: A novel Perception and Attention Deficit model for recurrent complex visual hallucinations. *Behav Brain Sci*. 2005;28:737–94.
  128. Hobson JA, Pace-schott EF, Stickgold R. Dreaming and the brain : Toward a cognitive neuroscience of conscious states. *Behav Brain Sci*. 2000 Dec;23(6):793-842.

129. Shine JM, Halliday GM, Naismith SL, Lewis SJG. Visual misperceptions and hallucinations in Parkinson's disease: Dysfunction of attentional control networks? *Mov Disord.* 2011;26(12):2154–9.
130. Factor SA, Scullin MK, Sollinger AB, Land JO, Wood-Siverio C, Zanders L, et al. Cognitive correlates of hallucinations and delusions in Parkinson's disease. *J Neurol Sci.* 2014;347(1–2):316–21. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2014.10.033>
131. Koerts J, Borg MAJP, Marthe A, Leenders KL, Beilen M Van, Laar T Van. Parkinsonism and Related Disorders Attentional and perceptual impairments in Parkinson's disease with visual hallucinations. *Park Relat Disord.* 2010;16(4):270–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.parkreldis.2010.01.003>
132. Ramirez-Ruiz B, Junque C, Martí M-J, Valldeoriola F, Tolosa E. Cognitive Changes in Parkinson's Disease Patients with Visual Hallucinations. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2007;23(5):281–8. Available from: <http://www.karger.com/?doi=10.1159/000100850>
133. Gallagher DA, Parkkinen L, O'Sullivan SS, Spratt A, Shah A, Davey CC, et al. Testing an aetiological model of visual hallucinations in Parkinson's disease. *Brain.* 2011;134(11):3299–309.
134. Miloserdov K, Schmidt-samoa C, Williams K, Anne C, Kagan I, Bürk K, et al. NeuroImage : Clinical Aberrant functional connectivity of resting state networks related to misperceptions and intra-individual variability in Parkinson's disease. *NeuroImage Clin.* 2020;25(April 2019):102076. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2019.102076>
135. Barnes J, Boubert L. Executive functions are impaired in patients with Parkinson's disease with visual hallucinations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008 Feb;79(2):190–2.
136. Bronnick K, Emre M, Tekin S, Haugen SB, Aarsland D. Cognitive Correlates of Visual Hallucinations in Dementia Associated with Parkinson's Disease. *Mov Disord.* 2011 Apr;26(5):824-9. doi: 10.1002/mds.23525..
137. Ramírez-Ruiz B, Junqué C, Martí M-J, Valldeoriola F, Tolosa E. Neuropsychological deficits in Parkinson's disease patients with visual hallucinations. *Mov Disord.* 2006 Sep;21(9):1483–7.
138. Barnes J, Boubert L. Visual memory errors in Parkinson's disease patient with visual hallucinations. *Int J Neurosci.* 2011 Mar;121(3):159–64.
139. Pagonabarraga J, Soriano-Mas C, Llebaria G, López-Solà M, Pujol J, Kulisevsky J. Neural correlates of minor hallucinations in non-demented patients with Parkinson's disease. *Park Relat Disord.* 2014;20(3):290–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.parkreldis.2013.11.017>
140. Lefebvre S, Baille G, Jardri R, Plomhause L, Szaffarczyk S, Defebvre L, et al. Hallucinations and conscious access to visual inputs in Parkinson's disease. *Sci Rep.* 2016;6(October):1–10.
141. Meppelink AM, De Jong BM, Renken R, Leenders KL, Cornelissen FW, Van Laar T. Impaired visual processing preceding image recognition in Parkinson's disease patients with visual hallucinations. *Brain.* 2009;132(11):2980–93.
142. Mentis MJ, Alexander GE, Grady CL, Horwitz B, Krasuski J, Pietrini P, et al. Frequency variation of a pattern-flash visual stimulus during PET differentially activates brain from striate through frontal cortex. *Neuroimage.* 1997 Feb;5(2):116–28.
143. Chao LL, Martin A. Cortical regions associated with perceiving, naming, and

- knowing about colors. *J Cogn Neurosci*. 1999 Jan;11(1):25–35.
144. Lee HW, Hong SB, Seo DW, Tae WS, Hong SC. Mapping of functional organization in human visual cortex: Electrical cortical stimulation. *Neurology*. 2000;54(4):849–54. Available from: <http://www.neurology.org/cgi/doi/10.1212/WNL.54.4.849>
  145. Dieterich M, Bauermann T, Best C, Stoeter P, Schlindwein P. Evidence for cortical visual substitution of chronic bilateral vestibular failure (an fMRI study). *Brain*. 2007 Aug;130(Pt 8):2108–16.
  146. Waberski TD, Gobbelé R, Lamberty K, Buchner H, Marshall JC, Fink GR. Timing of visuo-spatial information processing: electrical source imaging related to line bisection judgements. *Neuropsychologia*. 2008 Apr;46(5):1201–10.
  147. Le TH, Pardo J V, Hu X. 4 T-fMRI study of nonspatial shifting of selective attention: cerebellar and parietal contributions. *J Neurophysiol*. 1998 Mar;79(3):1535–48.
  148. Kamitani Y, Tong F. Decoding seen and attended motion directions from activity in the human visual cortex. *Curr Biol*. 2006 Jun;16(11):1096–102.
  149. Seghier ML. The Angular Gyrus : Multiple Functions and Multiple Subdivisions. *Neuroscientist*. 2013 Feb;19(1):43-61. doi: 10.1177/1073858412440596.
  150. Makris N, Papadimitriou GM, Sorg S, Kennedy DN, Caviness VS, Pandya DN. The occipitofrontal fascicle in humans: a quantitative, in vivo, DT-MRI study. *Neuroimage*. 2007 Oct;37(4):1100–11.
  151. Rushworth MFS, Behrens TEJ, Johansen-Berg H. Connection patterns distinguish 3 regions of human parietal cortex. *Cereb Cortex*. 2006 Oct;16(10):1418–30.
  152. Ptak R. The frontoparietal attention network of the human brain: action, saliency, and a priority map of the environment. *Neurosci a Rev J bringing Neurobiol Neurol psychiatry*. 2012 Oct;18(5):502–15.
  153. Lee H, Devlin JT, Shakeshaft C, Stewart LH, Brennan A, Glensman J, et al. Anatomical traces of vocabulary acquisition in the adolescent brain. *J Neurosci*. 2007 Jan;27(5):1184–9.
  154. Makris N, Kennedy DN, McInerney S, Sorensen AG, Wang R, Caviness VSJ, et al. Segmentation of subcomponents within the superior longitudinal fascicle in humans: a quantitative, in vivo, DT-MRI study. *Cereb Cortex*. 2005 Jun;15(6):854–69.
  155. Blanke O, Ortigue S, Landis T, Seeck M. Stimulating illusory own-body perceptions. *Nature*. 2002 Sep;419(6904):269–70.
  156. Palejwala AH, Connor KPO, Milton CK, Anderson C, Pelargos P, Briggs RG, et al. Anatomy and white matter connections of the fusiform gyrus. *Sci Rep*. 2020;(0123456789):1–12. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-70410-6>
  157. Grill-Spector K, Weiner KS, Kay K, Gomez J. The Functional Neuroanatomy of Human Face Perception. *Annu Rev Vis Sci*. 2017 Sep;3:167–96.
  158. Zarkali A, Mccolgan P, Leyland L. Fiber-specific white matter reductions in Parkinson hallucinations and visual dysfunction. *Neurology*. 2020 Apr 7;94(14):e1525-e1538. doi: 10.1212/WNL.0000000000009014..
  159. Amorapanth PX, Widick P, Chatterjee A. The Neural Basis for Spatial Relations. *J Cogn Neurosci*. 2010 Aug;22(8):1739-53. doi: 10.1162/jocn.2009.21322.
  160. Buxbaum LJ, Randerath J. Limb apraxia and the left parietal lobe. 1st ed. Vol. 151, *The Parietal Lobe*. Elsevier B.V.; 2018. 349–363 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-444-63622-5.00017-6>

161. Aminoff EM, Kveraga K, Bar M. The role of the parahippocampal cortex in cognition. *Trends Cogn Sci*. 2013 Aug;17(8):379–90.
162. Mesulam MM. From sensation to cognition. *Brain*. 1998;121(Pt 6):1013–52.
163. Leentjens AFG, Duits AA, Defebvre L, Delmaire C, Hofman PA, Bussel FC Van, et al. Grey matter abnormalities are associated only with severe cognitive decline in early stages of Parkinson’s disease. *Cortex*. 2020 Feb;123:1-11. doi: 10.1016/j.cortex.2019.09.015
164. Cavanna AE, Trimble MR. The precuneus: A review of its functional anatomy and behavioural correlates. *Brain*. 2006;129(3):564–83.
165. Raichle ME, MacLeod AM, Snyder AZ, Powers WJ, Gusnard DA, Shulman GL. A default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001 Jan;98(2):676–82.
166. Blanke O, Pozeg P, Hara M, Heydrich L, Serino A, Yamamoto A, et al. Report Neurological and Robot-Controlled Induction of an Apparition. *Curr Biol*. 2014 Nov 17;24(22):2681-6. doi: 10.1016/j.cub.2014.09.049..
167. Dastjerdi M, Foster BL, Nasrullah S, Rauschecker AM, Dougherty RF, Townsend JD, et al. Differential electrophysiological response during rest, self-referential, and non-self-referential tasks in human posteromedial cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011 Feb;108(7):3023–8.
168. Whitfield-Gabrieli S, Nieto-Castanon A. *Conn* : A Functional Connectivity Toolbox for Correlated and Anticorrelated Brain Networks. *Brain Connect* [Internet]. 2012;2(3):125–41. Available from: <http://online.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/brain.2012.0073>
169. Franciotti R, Delli Pizzi S, Perfetti B, Tartaro A, Bonanni L, Thomas A, et al. Default mode network links to visual hallucinations: A comparison between Parkinson’s disease and multiple system atrophy. *Mov Disord*. 2015;30(9):1237–47.
170. Kobeleva X, Firbank M, Peraza L, Gallagher P, Thomas A, Burn DJ, et al. Divergent functional connectivity during attentional processing in Lewy body dementia and Alzheimer’s disease. *Cortex*. 2017;92:8–18. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cortex.2017.02.016>
171. Alonso-Solís A, Vives-Gilabert Y, Grasa E, Portella MJ, Rabella M, Sauras RB, et al. Resting-state functional connectivity alterations in the default network of schizophrenia patients with persistent auditory verbal hallucinations. *Schizophr Res*. 2015 Feb;161(2–3):261–8.
172. Shine JM, Muller AJ, O’Callaghan C, Hornberger M, Halliday GM, Lewis SJG. Abnormal connectivity between the default mode and the visual system underlies the manifestation of visual hallucinations in Parkinson’s disease: A task-based fMRI study. *Parkinsons Dis*. 2015;1(December 2014).
173. Mennes M, Kelly C, Zuo X, Martino A Di, Biswal B, Castellanos X, et al. Inter-Individual Differences in Resting State Functional Connectivity Predict Task-Induced BOLD Activity. *Neuroimage*. 2010 May 1; 50(4): 1690–1701. doi:10.1016/j.neuroimage.2010.01.002.
174. Ajina S, Kennard C, Rees G, Bridge H. Motion area V5/MT+ response to global motion in the absence of V1 resembles early visual cortex. *Brain*. 2015;138(1):164–78.
175. Zeki S, Ffytche DH. The Riddoch syndrome: Insights into the neurobiology of conscious vision. *Brain*. 1998;121(1):25–45.
176. Marek K, Jennings D, Lasch S, Siderowf A, Tanner C, Simuni T, et al. The Parkinson Progression Marker Initiative ( PPMI ). *Prog Neurobiol*. 2011

- Dec;95(4):629-35. doi: 10.1016/j.pneurobio.2011.09.005
177. Tomasi D, Volkow ND, Wang GJ, Wang R, Telang F, Caparelli EC, et al. Methylphenidate enhances brain activation and deactivation responses to visual attention and working memory tasks in healthy controls. *Neuroimage*. 2011 Feb;54(4):3101–10.
  178. Knolle F, Garofalo S, Viviani R, Justicia A, Ermakova AO, Blank H, et al. NeuroImage : Clinical Altered subcortical emotional salience processing differentiates Parkinson ' s patients with and without psychotic symptoms. *NeuroImage Clin*. 2020;27(October 2019):102277. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2020.102277>

## 10. ANEXOS

### 10.1. Apéndice

**Minor hallucinations in Parkinson's disease are associated with increased neurofilament plasma levels and reduced white-matter integrity in the inferior longitudinal fasciculus [abstract].**

Bejr-kasem, Helena; Pagonabarraga, Javier; Sampedro, Frederic; Martínez-Horta, Saül; Perez-Gonzalez, Rocio; Marín-Lahoz, Juan; Horta-Barba, Andrea; Aracil-Bolaños, Ignacio; Campolongo, Antonia; Izquierdo, Cristina; Perez-Perez, Jesús; Pascual-Sedano, Berta; Kulisevsky, Jaime. *Mov Disord.* 2020; 35 (suppl 1).

## RESUMEN

**Introducción:** Aunque existe una clara asociación entre alucinaciones estructuradas y un mal pronóstico en la enfermedad de Parkinson, son menos conocidas las implicaciones pronósticas de los síntomas psicóticos en estadios iniciales. Estudios previos han encontrado una asociación entre la presencia de alucinaciones menores y una atrofia cortical más severa, pero el conocimiento sobre el daño subcortical en los tractos de sustancia blanca es limitado. La cadena ligera del neurofilamento se libera como resultado del daño neuroaxonal y se ha propuesto como un marcador predictivo de la gravedad y progresión en la enfermedad de Parkinson. Las imágenes del tensor de difusión han demostrado su utilidad para detectar alteraciones de la integridad de la sustancia blanca en la enfermedad de Parkinson y otras enfermedades neurodegenerativas.

**Objetivo:** Examinar si los pacientes con enfermedad de Parkinson y alucinaciones menores aisladas presentan niveles aumentados de la proteína de cadena ligera de los neurofilamentos en plasma y/o diferencias en la integridad de la sustancia blanca con respecto a los pacientes con enfermedad de Parkinson sin alucinaciones.

**Métodos:** Estudio transversal en el que participaron 66 sujetos, de los cuales 40 eran pacientes con enfermedad de Parkinson sin demencia (PD-NH, n=22 sin alucinaciones; PD-mH=18 con alucinaciones menores), y 26 eran controles sanos apareados por edad, género y educación. Los niveles plasmáticos de neurofilamentos se midieron con el kit Simoa Human NF-light Advantage utilizando la tecnología Single Molecule Array. También analizamos la existencia de diferencias en la integridad de sustancia blanca entre grupos utilizando los valores promedio de anisotropía fraccional en un subconjunto de los principales tractos cerebrales de sustancia blanca.

**Resultados:** Los grupos fueron comparables en edad, género y educación. Los dos grupos de pacientes tampoco difirieron en duración de la enfermedad, estado motor, dosis de levodopa o cognición. Los niveles plasmáticos de neurofilamentos fueron significativamente más altos en el grupo de PD-mH que en el PD-NH y los controles sanos ( $18,3 \pm 5,8$ ,  $14,1 \pm 5,7$  y  $9,8 \pm 3,7$  pg/ml, respectivamente,  $p < 0,001$ ). Las correlaciones parciales controladas por edad, educación, género y evolución mostraron valores de anisotropía fraccional más bajos en el fascículo longitudinal inferior izquierdo en el grupo PD-mH en relación con el grupo PD-NH ( $r = -0,537$ ;  $p = 0,032$ ). Niveles más altos de neurofilamentos se asociaron significativamente con niveles menores de anisotropía fraccional en el fascículo longitudinal inferior ( $r = -0,47$ ;  $p = 0,036$ ).

**Conclusiones:** Las alucinaciones menores en la enfermedad de Parkinson se asocian con niveles plasmáticos más altos de proteína de cadena ligera de los neurofilamentos, y con una mayor afectación de uno de los principales tractos asociativos occipitotemporales. Nuestros resultados sugieren que las alucinaciones menores deben considerarse como un potencial marcador clínico de mayor neurodegeneración en la enfermedad de Parkinson.

# Minor hallucinations in Parkinson's disease are associated with increased neurofilament plasma levels and reduced white-matter integrity in the inferior longitudinal fasciculus

Bejr-kasem, Helena; Pagonabarraga, Javier; Sampedro, Frederic; Martínez-Horta, Saül; Pérez-Gonzalez, Rocio; Marín-Lahoz, Juan; Horta-Barba, Andrea; Aracil-Bolaños, Ignacio; Campolongo, Antonia; Izquierdo, Cristina; Pérez-Perez, Jesús; Pascual-Sedano, Berta; Kulisevsky, Jaime

Movement Disorders Unit, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona, Spain.

## Background

Although there is a clear association between well-structured hallucinations in PD and poor prognosis, less is known about the prognostic implications of psychosis in early stages. Previous studies have found an association between the presence of minor hallucinations and more severe cortical atrophy<sup>1</sup>, but knowledge on damage in white-matter tracts is limited. Neurofilament light chain (NfL) is released as a result of neuroaxonal damage and it has been proposed as a predictive marker of PD severity and progression<sup>2</sup>. Diffusion tensor imaging (DTI) has demonstrated utility to detect white matter (WM) integrity alterations in PD and other neurodegenerative diseases.

## Objective

To examine whether patients with PD and isolated minor hallucinations have increased plasma neurofilament light chain (NfL) levels and/or differences in white matter integrity with respect to PD patients without hallucinations.

## Methods

This cross-sectional study enrolled 66 participants, including 40 non-demented PD patients (PD-NH, n=22 without hallucinations; PD-mH, n=18 with minor hallucinations), and 26 healthy controls. Plasma NfL was measured with the Simoa Human NF-light Advantage kit using the Single Molecule Array technology. We also investigated the existence of WM integrity differences across groups in terms of average fractional anisotropy values in a subset of major cerebral WM tracts.

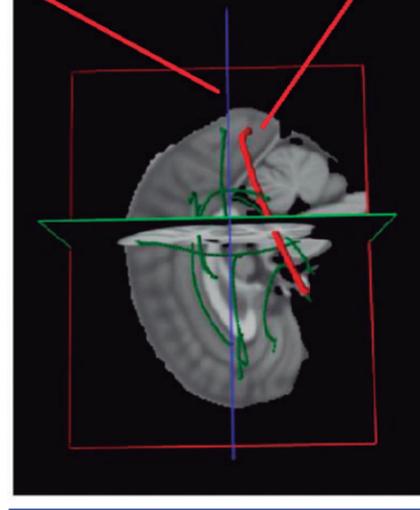
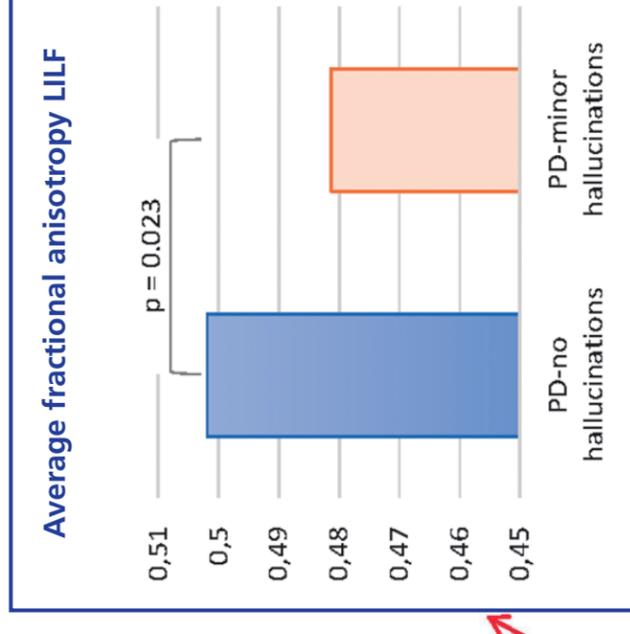
## Conclusions

Minor hallucinations in PD are associated with higher plasma NfL levels and greater disruption of one of the major occipitotemporal association tracts. Our results suggest that minor hallucinations should be considered as a potential clinical marker of increased neurodegeneration.

	Healthy controls (n=26)	PD - NH (n=22)	PD - mH (n=18)	Significance level
Age (y)	66.2 (6.9)	69.8 (6)	69.4 (5.9)	0.115 <sup>a</sup>
Education (y)	12.8 (4.9)	10.8 (4.9)	12.4 (5.4)	0.36 <sup>a</sup>
Gender	50% women	36.4 % women	44.4 % women	0.637 <sup>f</sup>
Disease duration (m)	-	6.8 (1.2)	7.3 (1.4)	0.209 <sup>e</sup>
MDS-UPDRS III	1.3 (1.2)	26.3 (8.8)	24.8 (10.2)	<0.001 <sup>a,b,c</sup> , 0.813 <sup>d</sup>
LEDD (mg)	-	579.8 (219.7)	673.9 (153.8)	0.203 <sup>e</sup>
PDCRS	99.5 (10.4)	89.3 (15.1)	87.1 (17.1)	0.011 <sup>a</sup> , 0.045 <sup>b</sup> , 0.018 <sup>c</sup> , 0.876 <sup>d</sup>
Plasma NfL levels (pg/ml)	9.8 (3.7)	14.1 (5.7)	18.3 (5.8)	<0.001 <sup>a</sup> , 0.011 <sup>b</sup> , <0.001 <sup>c</sup> , 0.028 <sup>d</sup>

Groups did not differ in age, gender or education. Both PD groups were also comparable in disease duration, motor status, levodopa dosage and cognition

<sup>a</sup>ANOVA = healthy controls, PD-NH, PD-mH. Post hoc Tukey pair-wise comparisons: <sup>b</sup>PD-NH versus healthy controls; <sup>c</sup>PD-mH versus healthy controls; <sup>d</sup>PD-NH versus PD-mH. <sup>e</sup>Student's t-test. <sup>f</sup> $\chi^2$



Partial correlations controlling for age, education, gender and disease duration showed lower fractional anisotropy (FA) values in the left inferior longitudinal fasciculus (LILF, in red) in the PD-mH group relative to the PD-NH group. Higher NfL level were associated with lower DTI FA in LILF.

